

- Cường giáp nặng (nhiễm độc giáp):

- Rối loạn nhịp tim nhanh;
- U tùy thượng thận.

Việc sử dụng viên nén DAKOPAN được chống chỉ định ở những bệnh nhân có tình trạng di truyền hiếm gặp trong đó các thành phần của sản phẩm thuốc gây không dung nạp (xem thêm mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh nhân nên được khuyến khích rằng

- DAKOPAN không thích hợp để điều trị triệu chứng các cơn hen cấp;
- Trong trường hợp khó thở cấp tính hoặc nặng lên nhanh chóng, phải tìm kiếm sự trợ giúp y tế ngay lập tức;
- Vượt quá liều đáng kể - đặc biệt là liều duy nhất được chỉ định, nhưng cũng có thể là liều hàng ngày - có thể đe dọa tính mạng.

Nếu tình trạng khó thở ngày càng gia tăng đòi hỏi phải sử dụng thuốc giãn phế quản thường xuyên hơn, thì đây nên được xem là dấu hiệu cho thấy bệnh có thể xấu đi rất nguy hiểm và phải điều chỉnh lại kế hoạch điều trị.

Các thuốc giãn phế quản cường giao cảm khác chỉ có thể được sử dụng đồng thời dưới sự giám sát y tế nghiêm ngặt. Có thể hít đồng thời thuốc kháng cholinergic (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Liên quan đến liều pháp cường giao cảm β_2 , có thể xảy ra hạ kali máu, có thể gây hậu quả nghiêm trọng. Cần đặc biệt thận trọng sau khi sử dụng liều cao hoặc điều trị đồng thời với các dẫn xuất xanthine, steroid và thuốc lợi tiểu, vì bản thân những loại thuốc này có thể làm giảm nồng độ kali. Tình trạng thiếu oxy có thể làm tăng tác động của hạ kali máu lên chức năng tim. Trong những trường hợp này, nên kiểm soát nồng độ kali máu (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Nếu một trong các trường hợp sau đây xảy ra, DAKOPAN chỉ có thể được kê đơn sau khi cân nhắc kỹ giữa lợi ích và rủi ro:

- Bệnh đái tháo đường khó kiểm soát
- Cơn đau tim gần đây
- Bệnh động mạch vành nặng
- Chứng phình động mạch
- Cường giáp (nhiễm độc giáp, xem phần *Chống chỉ định*)

Các tác dụng lên tim mạch có thể xảy ra liên quan đến việc sử dụng thuốc cường giao cảm như clenbuterol, tần suất và mức độ nghiêm trọng của chúng phụ thuộc vào liều lượng. Một số dữ liệu sau tiếp thị và các nghiên cứu đã được công bố cho thấy một số trường hợp thiếu máu cục bộ cơ tim liên quan đến cường giao cảm β . Bệnh nhân mắc bệnh tim nặng hiện có và / hoặc đã được điều trị (ví dụ, bệnh tim thiếu máu cục bộ, rối loạn nhịp tim hoặc suy tim nặng) đang điều trị bệnh về đường hô hấp nên đi khám ngay nếu họ bị đau ngực hoặc các triệu chứng khác của bệnh tim nặng hơn. Cần đặc biệt thận trọng khi đánh giá các triệu chứng như khó thở hoặc đau ngực, vì những triệu chứng này có thể bắt nguồn từ cả hô hấp và tim.

Trong trường hợp các chức năng vận động phế quản bị rối loạn và lượng bài tiết lớn (ví dụ như trong trường hợp hội chứng mật ác tính hiếm gặp), nên dùng DAKOPAN một cách thận trọng vì có thể tích tụ dịch tiết.

Trong trường hợp suy giảm chức năng thận - ở đây, do thời gian bán hủy dài của clenbuterol (khoảng 34 giờ), có thể xảy ra tích lũy không mong muốn - hoặc trong trường hợp bệnh gan nặng, chỉ nên sử dụng DAKOPAN một cách thận trọng (tức là trong khoảng thời gian dài hơn

hoặc giảm liều). Như với tất cả các sản phẩm thuốc có chuyển hóa qua gan và thải trừ qua thận sau đó, phải dự kiến sự tích tụ các chất chuyển hóa của ambroxol được hình thành trong gan ở người suy thận nặng.

Đã có báo cáo về các phản ứng da nghiêm trọng như hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson (SJS) / hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) liên quan đến việc sử dụng ambroxol hydroclorid. Do đó, trong trường hợp có các triệu chứng hoặc dấu hiệu phát ban tiến triển (đôi khi kết hợp với phồng rộp hoặc tổn thương niêm mạc), nên ngừng sử dụng ambroxol hydroclorid ngay lập tức và tìm lời khuyên y tế.

Việc sử dụng thuốc DAKOPAN có thể dẫn đến kết quả tích cực trong việc kiểm soát Doping. Sử dụng không đúng ngoài chỉ định có thể dẫn đến quá liều với các tác dụng phụ nghiêm trọng, có thể đe dọa tính mạng (xem phần *Quá liều và cách xử trí*).

Chế phẩm có chứa lactose

Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose- galactose không nên dùng thuốc này.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Thời kỳ mang thai

Ambroxol đi qua hàng rào nhau thai. Kinh nghiệm lâm sàng rộng rãi sau 28 tuần của thai kỳ không cho thấy bất kỳ tác dụng phụ nào của ambroxol đối với thai kỳ hoặc sức khỏe của thai nhi / trẻ sơ sinh. Hiện không có dữ liệu dịch tễ học liên quan nào khác. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với quá trình mang thai, sự phát triển của phôi / bào thai, sinh con hoặc sự phát triển sau khi sinh.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản miễn là liều khuyến cáo hàng ngày tối đa không được vượt quá khoảng 1000 lần.

Do đó, dùng DAKOPAN không được khuyến khích trong thời kỳ mang thai, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Do tác dụng ức chế chuyển dạ của clenbuterol, không được dùng DAKOPAN trong những ngày trước ngày dự sinh và trong khi sinh.

Thời kỳ cho con bú

Các thí nghiệm trên động vật đã chỉ ra rằng clenbuterol và ambroxol đi vào sữa mẹ. Nếu cần điều trị bằng DAKOPAN trong thời kỳ cho con bú thì nên ngừng cho con bú.

Khả năng sinh sản

Dữ liệu lâm sàng về khả năng sinh sản không có sẵn đối với sự kết hợp clenbuterol và ambroxol, cũng như clenbuterol và ambroxol riêng lẻ. Các nghiên cứu trên động vật chỉ với clenbuterol hoặc ambroxol không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với khả năng sinh sản.

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

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân cần lưu ý có thể xảy ra các tác dụng phụ không mong muốn như chóng mặt trong quá trình điều trị.

Đặc biệt ở liều cao hơn và khi bắt đầu điều trị, cũng như khi tiếp xúc với rượu, thuốc an thần hoặc thuốc ngủ, các phản ứng cá nhân có thể ảnh hưởng đến khả năng tích cực tham gia giao thông đường bộ hoặc vận hành máy móc.

Do đó, nên tránh lái xe, vận hành máy móc hoặc các hoạt động khác có khả năng gây nguy

hiểm nếu một trong những tác dụng phụ này xảy ra.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc

Clenbuterol

Khi điều trị đồng thời với các thuốc cường giao cảm β_2 khác cũng như với thuốc kháng cholinergic, các dẫn xuất xanthin (ví dụ: theophyllin) và corticosteroid, tác dụng của clenbuterol có thể được tăng lên. Sử dụng đồng thời các thuốc cường giao cảm β_2 khác, thuốc kháng cholinergic có thể hấp thu toàn thân và các dẫn xuất xanthin cũng có thể làm tăng tác dụng phụ như nhịp tim nhanh và loạn nhịp tim.

Điều trị đồng thời với thuốc ức chế MAO hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể làm tăng tác dụng của thuốc cường giao cảm β_2 trên hệ tim mạch. Thuốc gây mê dạng hít có chứa hydrocarbon halogen hóa (ví dụ: halothan, trichloroethylen, enfluran) có thể làm tăng tác dụng trên tim mạch của thuốc cường giao cảm β_2 .

Việc sử dụng đồng thời các dẫn xuất xanthin (ví dụ theophyllin), corticosteroid, glycosid digitalis, thuốc lợi tiểu thải kali hoặc thuốc nhuận tràng, cũng như giảm oxy máu đồng thời, có thể làm trầm trọng thêm tình trạng hạ kali máu.

Thuốc chẹn thụ thể β hủy bỏ tác dụng của clenbuterol và có thể làm tăng tắc nghẽn phế quản. Tác dụng hạ đường huyết của thuốc trị đái tháo đường có thể bị giảm khi điều trị đồng thời. Cần kiểm tra xem có cần thay đổi liều lượng của thuốc trị đái tháo đường hay không.

Ambroxol

Khi dùng ambroxol kết hợp với thuốc trị ho, phản xạ ho bị hạn chế có thể dẫn đến tích tụ dịch tiết một cách nguy hiểm, do đó, chỉ định điều trị phối hợp này cần được đặc biệt cẩn thận.

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tác dụng không mong muốn của thuốc được chia theo tần suất:

Rất phổ biến ($\geq 1 / 10$)

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 rõ tần suất

- Bệnh tim

Thường gặp: đánh trống ngực, nhịp tim nhanh

- Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: run, hồi hộp

Ít gặp: nhức đầu

- Rối loạn tiêu hóa

Ít gặp: nôn, buồn nôn, khô miệng, khó tiêu và tiêu chảy

- Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: phát ban

- Các bệnh về cơ xương, mô liên kết và xương

Ít gặp: đau cơ, chuột rút

Tác dụng phụ được biết đến với các thành phần hoạt chất riêng lẻ

Clenbuterol

Các tác dụng phụ đã biết khác của clenbuterol được liệt kê dưới đây, bao gồm một số tác dụng phụ betamimetic bao gồm hạ kali máu nghiêm trọng.

- Bệnh tim

Không rõ: loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ cơ tim

- Rối loạn hệ thần kinh

Không rõ: chóng mặt

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Không rõ: Hạ kali máu

- Rối loạn hệ thống miễn dịch

Không rõ: Phản ứng quá mẫn

- Bệnh tâm thần

Không rõ: Cảm thấy bồn chồn

- Đã quan sát thấy lượng đường trong máu tăng cao ở bệnh nhân đái tháo đường.

Ambroxol

Các tác dụng phụ khác đã biết của ambroxol được liệt kê dưới đây.

- Rối loạn hệ thần kinh

Không rõ: Rối loạn tiêu hóa

- Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Không rõ: Hạ cảm giác ở hầu họng

- Rối loạn tiêu hóa

Không rõ: Đau bụng, giảm vị giác

- Rối loạn hệ thống miễn dịch

Hiếm gặp: phản ứng quá mẫn

Không rõ: Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ, phù mạch và ngứa

- Rối loạn da và mô dưới da

Hiếm gặp: phát ban, mày đay

Không rõ: phản ứng da nghiêm trọng (bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính)

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Các triệu chứng

Ambroxol

Các triệu chứng nhiễm độc ambroxol chưa được biết đến ở người. Các triệu chứng quan sát được phù hợp với các tác dụng phụ đã biết ở liều khuyến cáo.

Clenbuterol

Các triệu chứng của nhiễm độc clenbuterol tương ứng với các triệu chứng kích thích quá mức các thụ thể β và bao gồm đỏ bừng mặt, buồn ngủ, nhức đầu, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, loạn nhịp tim, tăng huyết áp, hạ huyết áp đến sốc, bồn chồn, tăng áp lực mạch, đau ngực, hưng phấn, có thể ngoại tâm thu và run dữ dội, đặc biệt là các ngón tay, mà còn khắp cơ thể. Tăng đường huyết có thể xảy ra.

Sau khi uống say, có thể xảy ra các phản nản về đường tiêu hóa bao gồm buồn nôn và nôn.

Ở liều đơn cao của các thuốc cường giao cảm β_2 khác, mức giảm kali máu phụ thuộc vào liều đã được quan sát thấy. Các biện pháp kiểm soát thích hợp được khuyến nghị ở những bệnh nhân bị hạ kali máu sẵn (ví dụ do thuốc lợi tiểu thiazid hoặc thuốc nhuận tràng).

Các trường hợp đe dọa tính mạng và tử vong do dùng quá liều clenbuterol đã được quan sát thấy đặc biệt liên quan đến việc sử dụng sai ngoài các chỉ định đã được phê duyệt.

Nhiễm toan chuyển hóa đã được quan sát thấy khi dùng quá liều clenbuterol.

Xử lý quá liều

Clenbuterol

Sau khi ngừng sử dụng DAKOPAN, điều trị bằng liệu pháp điều trị triệu chứng thích hợp: dùng thuốc an thần giảm đau, thuốc an thần hoặc trong trường hợp nặng, điều trị tích cực.

Thuốc chẹn β không chọn lọc như propranolol hữu ích như thuốc giải độc đặc hiệu. Tuy nhiên cần phải xem xét khả năng trở nên tồi tệ hơn của tác nghẽn phế quản. Tương tự như vậy, liều lượng của thuốc chẹn β nên được điều chỉnh cẩn thận ở những bệnh nhân bị hen phế quản.

Điều trị quá liều bằng thuốc giải độc nên được tích lũy trong khoảng thời gian ngắn, tùy thuộc vào các triệu chứng. Cần lưu ý rằng tác dụng của clenbuterol kéo dài hơn tác dụng của thuốc giải độc. Do đó, việc sử dụng lặp lại thuốc chẹn β là cần thiết.

Ambroxol

Trong trường hợp quá liều, hãy điều trị theo triệu chứng.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc long đờm dạng kết hợp

Mã ATC: R05CB10

Thuốc kết hợp bao gồm thuốc cường giao cảm β_2 (clenbuterol) và thuốc tiêu đờm (ambroxol). Các thành phần hoạt tính bổ sung cho nhau về mặt dược lực học của chúng trong điều trị các bệnh tắc nghẽn đường thở: Clenbuterol làm tan co thắt phế quản và kích hoạt tần số nhịp tim của biểu mô đệm; ambroxol có tác dụng bài tiết và vận động ở đường phế quản. Cả hai thành phần hoạt tính đều kích hoạt hệ thống vận chuyển chất nhầy khí quản theo những cách khác nhau, cải thiện độ mở của hệ thống phế quản và do đó thông khí.

Clenbuterol

Clenbuterol là thuốc cường giao cảm tác dụng trực tiếp với tính chọn lọc β_2 chủ yếu. Nó làm giãn các cơ trơn trong phế quản và mạch máu và cơ tử cung bằng cách kích thích các thụ thể β_2 . Clenbuterol cũng có tác dụng chống dị ứng bằng cách ức chế sự giải phóng các chất trung gian từ các tế bào mast. Sự gia tăng thanh thải chất nhầy trong hệ thống phế quản cũng có thể được chứng minh. Trong tâm nhĩ chuột lang cô lập, được kích thích bằng điện, clenbuterol có thể cho thấy tần số nhịp giảm phụ thuộc vào nồng độ.

Những tác động này được thực hiện thông qua sự hoạt hóa của adenylat cyclase, do đó có sự tích tụ của cyclic 3,5-adenosin monophosphat (c-AMP), do đó ức chế các yếu tố co bóp của cơ trơn.

Tác dụng giống giao cảm β_2 của clenbuterol có tác dụng làm giãn phế quản tương đối mạnh, tác dụng của nó trên tim - chẳng hạn như tăng nhịp tim và tăng sức co bóp (tác dụng co bóp dương tính và chronotropic) - có thể được giải thích bằng những hậu quả gián tiếp của tác dụng lên mạch máu.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng với liều lượng cao, sự phì đại cơ vân đã được mô tả đối với clenbuterol - cũng như đối với các thuốc cường giao cảm β_2 khác. Cơ chế hoạt động của hiệu ứng này vẫn chưa được làm rõ. Ý nghĩa của những phát hiện này đối với con người là

không rõ ràng.

Tác dụng làm giãn phế quản của clenbuterol mỗi lần uống bắt đầu sau 5-20 phút. Thời gian tác dụng lên đến 14 giờ.

Ambroxol

Ambroxol là một chất chuyển hóa của bromhexin, có tác dụng và công dụng tương tự như bromhexin. Ambroxol có tác dụng làm đờm lỏng hơn, ít quánh hơn nên dễ bị tống ra ngoài, vì vậy thuốc có tác dụng long đờm. Một vài tài liệu có nêu ambroxol cải thiện được triệu chứng và làm giảm số đợt cấp tính trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng. Kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy ambroxol có tính chất kháng viêm và có hoạt tính của chất chống oxy hóa. Ngoài ra, ambroxol còn có tác dụng gây tê tại chỗ thông qua chẹn kênh natri ở màng tế bào. Ambroxol có thể kích thích tổng hợp và bài tiết chất điện hoạt phế nang. Thuốc đã được coi là một chất hoạt hóa chất điện hoạt phế nang. Tuy vậy, thuốc không có hiệu quả khi dùng cho người mẹ để phòng hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh, nhưng thuốc có hiệu quả khiếm tốn khi điều trị sớm cho trẻ nhỏ phát bệnh. Trung bình, tác dụng xảy ra sau 30 phút uống và kéo dài trong 6-12 giờ, tùy thuộc vào mức độ của liều duy nhất.

13.ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Clenbuterol

Hấp thu

Clenbuterol được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn sau khi uống và hít. Thời gian bán hủy xâm nhập khoảng 60 phút. Sau một liều uống duy nhất, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 120-180 phút. Sinh khả dụng của tất cả các dạng bào chế uống là 100% ở động vật.

Với liều lượng không đổi, nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được sau 4 ngày điều trị. Với liều lượng ban đầu cao hơn, mức huyết tương tương ứng đạt được sớm hơn. Dược động học tuyến tính với liều lượng, do đó có thể loại trừ các tác động tích lũy không lường.

Phân bố

Clenbuterol vượt qua hàng rào nhau thai ở người và động vật. Trong các thử nghiệm lâm sàng với clenbuterol như một chất giải độc, 67% nồng độ trong huyết tương mẹ được đo trong huyết tương trẻ em ngay sau khi sinh. Ở động vật, clenbuterol được làm giàu trong sữa mẹ đến khoảng gấp đôi nồng độ trong huyết tương của mẹ.

Chuyển hóa và thải trừ

Clenbuterol hầu hết được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Sự đào thải khỏi huyết tương là hai pha, với giai đoạn thải trừ nhanh và chậm (thời gian bán thải tương ứng là 60 phút và 34 giờ).

Ambroxol

Hấp thu

Thực tế, ambroxol được hấp thu nhanh sau khi uống. T_{max} sau khi uống là 1-3 giờ. Do chuyển hóa lần đầu, sinh khả dụng tuyệt đối của ambroxol khi dùng đường uống là 70-80%.

Phân bố

Liên kết với protein huyết tương là xấp xỉ 85% (80-90%). Khi dùng đường tiêm, ambroxol đạt nồng độ trong mô phổi cao hơn trong huyết tương.

Chuyển hóa

Ambroxol chủ yếu được chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa (ví dụ: axit

dibromanthranilic, glucuronid) được thải trừ qua thận.

Thải trừ

Khoảng 90% sự bài tiết diễn ra ở thận dưới dạng các chất chuyển hóa được hình thành trong gan. Dưới 10% bài tiết qua thận có thể là do ambroxol không đổi. Do liên kết với protein cao và khối lượng phân phối cao cũng như sự phân phối lại chậm từ mô vào máu, nên không có sự đào thải đáng kể ambroxol bằng thẩm phân hoặc bài niệu cưỡng bức.

Thời gian bán thải trong huyết tương là 7-12 giờ. Thời gian bán thải trong huyết tương của tổng thể ambroxol và các chất chuyển hóa của nó là khoảng 22 giờ. Trong bệnh gan nặng, độ thanh thải ambroxol giảm 20-40%. Trong trường hợp rối loạn chức năng thận nặng, phải dự kiến sự tích tụ các chất chuyển hóa của ambroxol.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

16. HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG-(TNHH)

Địa chỉ: TS 509, tờ bản đồ số 01, cụm CN Hạp Lĩnh, phường Hạp Lĩnh, TP.Bắc Ninh, tỉnh Bắc Ninh, Việt Nam.

