

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



FENOBITAL

(Viên nén phenobarbital 100 mg)

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén có chứa:

Thành phần hoạt chất: Phenobarbital 100 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể (PH 101), povidon (K-30), natri croscarmellose, silic dioxid keo khan, magnesi stearat, talc tinh chế.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén màu trắng, hình tròn giống hạt đậu, một mặt được khắc một rãnh ở giữa.

CHỈ ĐỊNH

Dùng đơn trị liệu trong điều trị động kinh.

Kết hợp với phương pháp điều trị chống động kinh khác:

- Động kinh toàn thể: Co giật, co cứng, co cứng – co giật.
- Động kinh cục bộ: Con động kinh cục bộ có hoặc không có toàn thể hóa thứ phát.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng: Dùng đường uống.

Hiệu quả của thuốc chỉ có thể được đánh giá sau 15 ngày điều trị/ hiệu chỉnh liều.

Khi được chứng minh về mặt lâm sàng, hãy kiểm tra nồng độ các barbiturate trong máu bằng cách lấy mẫu vào buổi sáng (thường là 65 – 130 $\mu\text{mol/l}$ hay 15 – 30 mg/l ở người lớn và 85 $\mu\text{mol/l}$ hay 20 mg/l ở trẻ em).

Liều dùng:

Trẻ em (tính theo cân nặng)

- Dưới 20 kg: 5 mg/kg/ngày .
- Từ 20 đến 30 kg: 3 – 4 mg/kg/ngày .
- Trên 30 kg: 2 – 3 mg/kg/ngày .

dùng 1 – 2 lần/ngày.

Ở trẻ em dưới 6 tuổi, có thể nghiền nát viên thuốc và trộn với thức ăn trước khi dùng.

Người lớn

2 – 3 mg/kg/ngày . Dùng 1 lần/ngày trước khi đi ngủ (xem phần *Đặc tính dược động học*).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với phenobarbital hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

- Tiền sử quá mẫn với barbiturate.
- Suy hô hấp nặng.
- Đang được điều trị bằng cobicistat, rilpivirine, telaprevir, cholic acid, daclatasvir, dasabuvir, ombitasvir-paritaprevir, ledipasvir, sofosbuvir hoặc voriconazole.
- Kết hợp với St. John's Wort.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo đặc biệt

Phenobarbital không có hiệu quả với động kinh vắng ý thức và động kinh rung giật cơ, đôi khi làm trầm trọng hơn các tình trạng này.

Việc sử dụng thuốc chống động kinh hiếm khi gây tăng tần suất các cơn động kinh hoặc làm xuất hiện thêm loại động kinh mới ở bệnh nhân. Đối với phenobarbital, sự xuất hiện các tình trạng xấu này có thể là do lựa chọn thuốc không phù hợp với cơn động kinh hoặc hội chứng động kinh của bệnh nhân, thay đổi phương pháp điều trị chống động kinh đồng thời hoặc tương tác dược động học với thuốc, độc tính hoặc quá liều. Không có cách giải thích nào khác ngoài phản ứng ngược.

Việc sử dụng phenobarbital kéo dài (100 mg/ngày trong 3 tháng) có thể dẫn đến sự xuất hiện của hội chứng lệ thuộc thuốc. Nên giảm liều dần dần trong trường hợp bệnh nhân cần ngừng điều trị. Giống như bất kỳ loại thuốc chống động kinh nào, việc ngừng điều trị đột ngột có thể dẫn tới các cơn động kinh và gây một số tình trạng bệnh lý, đặc biệt có thể làm tình trạng nghiện rượu trở nên nặng thêm.

Nguy cơ tự tử

Đã có báo cáo về ý định và hành vi tự tử ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh. Trong một báo cáo tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược về thuốc chống động kinh cũng cho thấy ý định tự sát tăng nhẹ. Chưa biết nguyên nhân của nguy cơ này và không loại trừ khả năng tăng nguy cơ này đối với phenobarbital.

Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về các dấu hiệu của ý định và hành vi tự tử và xem xét điều trị thích hợp. Bệnh nhân và người nhà nên được khuyến khích tìm tới tư vấn y tế nếu xuất hiện ý định và hành vi tự tử.

Phản ứng da nghiêm trọng

Các phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng TEN hoặc Lyell), hội chứng quá mẫn do thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) đã được báo cáo khi điều trị bằng phenobarbital.

Cần thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng da nghiêm trọng với bệnh nhân và theo dõi chặt chẽ. Nguy cơ SJS hoặc TEN cao hơn trong những tuần đầu điều trị.

Nên ngừng điều trị khi xuất hiện phát ban, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ biểu hiện nào khác của quá mẫn ở da.

Chẩn đoán sớm và ngưng thuốc ngay lập tức bất kỳ loại thuốc nghi ngờ nào sẽ mang lại kết quả tốt hơn trong việc kiểm soát SJS hoặc TEN, ngưng thuốc sớm có thể dẫn đến tiên lượng tốt hơn.

Nếu phát hiện bệnh nhân tiến triển hội chứng SJS hoặc TEN khi dùng phenobarbital, nên dừng vĩnh viễn phenobarbital.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Phenobarbital có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Việc phơi nhiễm với phenobarbital trước khi sinh có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng lên khoảng 2 – 3 lần nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng trong dân số nói chung (2 – 3 %) (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Không nên dùng phenobarbital ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ khi đánh giá với các lựa chọn điều trị thích hợp khác. Cần thông báo cho đối tượng này về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi nếu họ dùng phenobarbital trong thời kỳ mang thai.

Nên cân nhắc thử thai để loại trừ việc mang thai trước khi bắt đầu điều trị bằng phenobarbital ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong 2 tháng sau liều cuối cùng.

Do phenobarbital gây cảm ứng enzyme nên có thể làm mất tác dụng điều trị của thuốc tránh thai đường uống có chứa estrogen và/hoặc progesterone. Nên khuyên phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ sử dụng các biện pháp tránh thai khác (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Phụ nữ đang cân nhắc việc mang thai nên tham khảo ý kiến bác sĩ trước để có thể đưa ra lời khuyên phù hợp và các lựa chọn điều trị thích hợp khác, bao gồm cả việc ngừng sử dụng phenobarbital, trước khi thụ thai và trước khi ngừng sử dụng biện pháp tránh thai.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu họ có thai hoặc nghĩ rằng mình có thể mang thai khi đang dùng phenobarbital.

Cần đánh giá lợi ích – nguy cơ đều đặn trong quá trình điều trị, ở tuổi dậy thì và khẩn cấp khi phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ đang được điều trị bằng phenobarbital, đang có kế hoạch mang thai hoặc trong trường hợp có thai.

Thận trọng khi dùng thuốc

Nên ngừng sử dụng phenobarbital nếu xảy ra quá mẫn hoặc rối loạn gan.

Giảm liều ở người suy thận, suy gan (theo dõi các chỉ số hóa sinh, vì có nguy cơ mắc bệnh não gan), người già và người nghiện rượu.

Tránh sử dụng đồ uống có cồn trong quá trình điều trị (do làm tăng cường tác dụng của phenobarbital).

Ở trẻ em điều trị lâu dài bằng phenobarbital, nên bổ sung điều trị dự phòng bệnh còi xương bằng vitamin D2 (1200 – 2000 IU/ngày) hoặc 25-OH-vitamin D3.

Tá dược

Lactose: Thuốc này có chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân mắc chứng không dung nạp lactose di truyền hiếm gặp, thiếu hụt lactose hoặc mắc hội chứng kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Natri: Thuốc này có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên nén, vì vậy có thể xem thành phần natri không đáng kể.

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

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản/Tránh thai

Không nên sử dụng phenobarbital cho phụ nữ ở độ tuổi sinh sản trừ khi đánh giá lợi ích vượt trội nguy cơ so với các lựa chọn điều trị khác.

Nên cân nhắc thử thai để loại trừ việc mang thai trước khi bắt đầu điều trị bằng phenobarbital ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên thực hiện biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong 2 tháng sau liều cuối cùng. Do cảm ứng enzyme, phenobarbital có thể làm mất tác dụng điều trị của thuốc tránh thai đường uống có chứa estrogen và/hoặc progesterone. Nên khuyên phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng các biện pháp tránh thai thay thế trong khi điều trị bằng phenobarbital chẳng hạn như màng ngăn âm đạo, thuốc tránh thai đường uống chứa estrogen liều cao hơn hoặc dụng cụ tử cung không chứa nội tiết tố.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần được thông báo và hiểu rõ nguy cơ gây hại cho thai nhi liên quan đến việc sử dụng phenobarbital trong thai kỳ và tầm quan trọng của việc lập kế hoạch mang thai.

Nên tham khảo ý kiến bác sĩ khi cân nhắc việc mang thai để có thể đưa ra khuyến cáo y tế và lựa chọn điều trị thích hợp khác trước khi thụ thai và trước khi ngừng mang thai.

Cần đánh giá lại thường xuyên việc điều trị động kinh đặc biệt với phụ nữ đang có kế hoạch mang thai.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên liên hệ với bác sĩ ngay nếu đang có thai hoặc có thể có thai khi

đang dùng phenobarbital.

Phụ nữ có thai

Nguy cơ liên quan đến bệnh động kinh và sử dụng thuốc chống động kinh nói chung

Nên thông báo cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản về những nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi do cả cơn động kinh và thuốc điều trị chống động kinh gây ra, đặc biệt là những phụ nữ dự định mang thai và phụ nữ có thai.

Ưu tiên đơn trị liệu trong điều trị động kinh trong thời kỳ mang thai vì liệu pháp phối hợp có thể dẫn đến nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn, tùy loại thuốc chống động kinh kết hợp.

Nên tránh ngừng điều trị chống động kinh đột ngột vì có thể dẫn đến co giật, gây hậu quả nghiêm trọng cho phụ nữ và thai nhi.

Nguy cơ liên quan đến sử dụng thuốc phenobarbital

Phenobarbital đi qua nhau thai, nồng độ phenobarbital trong máu của mẹ và trẻ sơ sinh là như nhau.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản ở loại gặm nhấm.

Dị tật bẩm sinh:

Dữ liệu từ các nghiên cứu quan sát và phân tích tổng hợp cho thấy ở đứa trẻ của người mẹ được điều trị bằng thuốc chống động kinh, tỉ lệ dị tật bẩm sinh cao gấp 2 đến 3 lần so với người không dùng thuốc chống động kinh (2 – 3%). Tỉ lệ dị tật có nguy cơ phụ thuộc liều nhưng không có liều lượng nào được chứng minh là an toàn. Đơn trị liệu bằng phenobarbital có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh lớn bao gồm nứt môi, hở hàm ếch và dị tật tim mạch. Các dị tật khác liên quan đến các cơ quan của cơ thể đã được báo cáo bao gồm lỗ tiểu thấp, dị dạng khuôn mặt, ảnh hưởng ống thần kinh, bất thường sọ mặt (đầu nhỏ) và dị tật ngón tay.

Dữ liệu từ một nghiên cứu cho thấy nguy cơ trẻ sinh ra có trọng lượng và chiều cao thấp hơn dự kiến so với tuổi thai tăng lên so với đơn trị liệu bằng lamotrigine.

Rối loạn phát triển thần kinh:

Rối loạn phát triển thần kinh đã được báo cáo ở trẻ em tiếp xúc với phenobarbital trong thời kỳ mang thai. Kết quả của các nghiên cứu liên quan đến nguy cơ này là mâu thuẫn với nhau và không thể loại trừ nguy cơ này đối với trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cũng đã báo cáo các tác dụng phụ về phát triển thần kinh. Không nên sử dụng phenobarbital trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ khi đánh giá với các lựa chọn điều trị thích hợp khác.

Nếu sau khi đánh giá lại việc điều trị bằng phenobarbital mà không có lựa chọn điều trị nào khác phù hợp, nên dùng liều phenobarbital thấp nhất có hiệu quả. Nên theo dõi thường xuyên nồng độ trong huyết tương để điều chỉnh liều lượng. Phụ nữ mang thai cần phải biết tất cả thông tin sẵn có và hiểu những rủi ro liên quan đến việc sử dụng phenobarbital trong thai kỳ.

Bệnh nhân dùng phenobarbital nên được bổ sung đầy đủ acid folic trước khi thụ thai và trong khi mang thai. Một số thuốc chống động kinh như phenobarbital được báo cáo là làm giảm nồng độ folate trong huyết thanh, góp phần làm tăng tỉ lệ dị tật bẩm sinh ở trẻ sinh ra từ những bà mẹ đang điều trị động kinh.

Đối với những phụ nữ sử dụng phenobarbital đang có kế hoạch mang thai hoặc đang mang thai, nên bổ sung acid folic liều 5 mg/ngày kể từ thời điểm dự định mang thai và tối đa 2 tháng sau ngày thụ thai.

Cần giám sát chuyên biệt các dị tật được mô tả ở trên trước khi sinh. Việc sàng lọc dị tật là như nhau dù bệnh nhân có được bổ sung acid folic hay không.

Trước khi sinh/trẻ sơ sinh:

Thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzyme đôi khi có thể gây ra ở trẻ sơ sinh của những bà mẹ được điều trị:

- Hội chứng xuất huyết có thể xảy ra trong quá trình sinh con hoặc trong những ngày đầu đời của trẻ. Phòng ngừa bằng vitamin K1 đường uống cho người mẹ trong tháng trước khi sinh và tiêm vitamin K1 (tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm) khi sinh và ở trẻ sơ sinh có vẻ hiệu quả. Đánh giá đông máu bình thường ở người mẹ không loại trừ những bất thường về đông máu ở trẻ sơ sinh.

- Có thể ngăn ngừa được rối loạn chuyển hóa calci-phospho và khoáng hóa xương bằng việc bổ sung vitamin D cho mẹ trong 3 tháng cuối.
- Khi sử dụng phenobarbital trong 3 tháng cuối của thai kỳ, có thể xảy ra các triệu chứng cai thuốc bao gồm buồn ngủ, giảm trương lực cơ và rối loạn khả năng bú.
- Hiếm gặp: Hội chứng cai thuốc ở mức độ trung bình (cử động bất thường, bú kém).

Theo dõi sau sinh/trẻ em:

Trong trường hợp phơi nhiễm trong thời kỳ mang thai, cần theo dõi chặt chẽ sự phát triển hành vi thần kinh của trẻ, nếu cần thiết cần có biện pháp chăm sóc thích hợp càng sớm càng tốt.

Không nên cho con bú bằng sữa mẹ vì nguy cơ an thần có thể gây khó bú, giảm cân trong thời kỳ sơ sinh.

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

Người lái xe, vận hành máy móc cần lưu ý đến nguy cơ gây buồn ngủ và chóng mặt khi sử dụng phenobarbital.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Các chất gây cảm ứng enzyme như phenobarbital nên có đặc tính kích hoạt đáng kể một số con đường chuyển hóa gan bằng cách cảm ứng enzyme. Do đó các chất này có thể làm thay đổi nồng độ các thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan. Trong phần lớn các trường hợp, điều này có thể dẫn đến giảm hoạt tính của thuốc hoặc tạo thành các chất chuyển hóa độc hại.

Một số thuốc chống động kinh, thuốc chống lao, thuốc kháng vi rút và St. John's Wort là những chất gây cảm ứng enzyme gây ra các tương tác đáng kể liên quan đến lâm sàng.

Các thuốc có đặc tính cảm ứng enzyme làm thay đổi hiệu quả của nhiều loại thuốc như thuốc ức chế miễn dịch, estrogen và progesterone, thuốc ức chế protease, thuốc chống đông đường uống, glucocorticoid, hormone tuyến giáp, thuốc kháng calci, isoniazid, theophylline, v.v.

Chống chỉ định kết hợp phenobarbital với:

Acid cholic: Tác dụng đối kháng với phenobarbital.

Cobicistat: Nguy cơ giảm hiệu quả của cobicistat do tăng chuyển hóa bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Daclatasvir: Giảm nồng độ daclatasvir trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Dasabuvir: Nguy cơ giảm nồng độ dasabuvir trong huyết tương do chất cảm ứng enzyme.

Delamanid: Giảm nồng độ delamanid trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan do chất gây cảm ứng enzyme.

Ledipasvir: Giảm đáng kể nồng độ ledipasvir trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Ombitasvir-paritaprevir: Giảm nồng độ trong huyết tương của liệu pháp kép do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Rilpivirine: Giảm đáng kể nồng độ rilpivirine trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Teleprevir: Nguy cơ giảm đáng kể nồng độ telaprevir.

Sofosbuvir: Nguy cơ làm giảm nồng độ sofosbuvir trong huyết tương do giảm sự hấp thu ở ruột bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Voriconazole: Nguy cơ làm giảm hiệu quả của voriconazole do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

St. John's Wort: Nguy cơ làm giảm nồng độ trong huyết tương và giảm hiệu quả của thuốc chống co giật.

Không nên phối hợp phenobarbital với:

Rượu: Rượu làm tăng tác dụng an thần của phenobarbital, gây suy giảm sự tỉnh táo và điều này có thể khiến việc lái xe và vận hành máy móc trở nên nguy hiểm. Tránh sử dụng đồ uống có cồn và thuốc có chứa rượu.

Các oestrogen và progestogen (thuốc tránh thai) (xem phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*): Giảm hiệu quả tránh thai do tăng chuyển hóa ở gan của thuốc tránh thai nội tiết tố do chất cảm ứng enzyme. Tốt nhất nên sử dụng biện pháp tránh thai thay thế trong thời gian kết hợp và hai chu kỳ tiếp theo (xem phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Lopinavir, ritonavir, boceprevir: Nguy cơ giảm hiệu quả của thuốc kháng protease do tăng chuyển hóa ở gan.

Abiraterone: Giảm đáng kể nồng độ abiraterone trong huyết tương, nguy cơ giảm hiệu quả điều trị.

Apixaban: Giảm nồng độ apixaban trong huyết tương do chất cảm ứng enzyme, có nguy cơ giảm hiệu quả điều trị.

Aprepitant: Nguy cơ giảm đáng kể nồng độ aprepitant.

Bedaquiline: Giảm nồng độ bedaquiline trong huyết tương do tăng chuyển hóa thuốc bởi chất cảm ứng enzyme.

Bosentan: Nguy cơ giảm nồng độ bosentan trong huyết tương.

Dabigatran: Giảm nồng độ dabigatran trong huyết tương, nguy cơ giảm hiệu quả điều trị.

Dolutegravir: Giảm nồng độ dolutegravir trong huyết tương do tăng chuyển hóa bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Dronedarone: Giảm đáng kể nồng độ dronedarone do giảm chuyển hóa của chất này mà không làm thay đổi đáng kể chất chuyển hóa có hoạt tính.

Eribulin: Nguy cơ giảm nồng độ eribulin trong huyết tương do chất gây cảm ứng enzyme.

Fentanyl: Giảm nồng độ fentanyl trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan như một số loại thuốc gây nghiện khác.

Ifosfamide: Nguy cơ tăng độc tính của ifosfamide do phenobarbital làm tăng chuyển hóa ở gan.

Itraconazole: Giảm nồng độ itraconazole trong huyết tương, nguy cơ làm mất hiệu quả điều trị do tăng chuyển hóa ở gan.

Ivacaftor: Giảm đáng kể nồng độ ivacaftor, nguy cơ làm mất hiệu quả điều trị.

Thuốc ức chế tyrosine kinase (axitinib, bosutinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib): Giảm nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của chất ức chế tyrosine kinase do tăng chuyển hóa bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Macitentan: Giảm nồng độ macitentan trong huyết tương do tăng chuyển hóa bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Mianserin: Nguy cơ mất hiệu quả điều trị của mianserin.

Nimodipine: Giảm nồng độ trong huyết tương của chất đối kháng calci do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Cần theo dõi lâm sàng và có thể điều chỉnh liều thuốc đối kháng calci trong quá trình điều trị và sau khi ngừng thuốc gây cảm ứng enzyme.

Praziquantel: Giảm đáng kể nồng độ praziquantel trong huyết tương, có nguy cơ thất bại điều trị do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Quetiapine: Giảm đáng kể nồng độ quetiapine trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme, có nguy cơ mất hiệu quả điều trị.

Ranolazine: Nguy cơ giảm đáng kể nồng độ ranolazine.

Regorafenib: Giảm nồng độ regorafenib trong huyết tương do tăng chuyển hóa bởi chất cảm ứng enzyme.

Sertraline: Nguy cơ mất hiệu quả điều trị chống trầm cảm.

Simeprevir: Giảm nồng độ simeprevir trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Telithromycin: Giảm nồng độ telithromycin trong huyết tương, có nguy cơ thất bại trong điều trị chống nhiễm khuẩn, do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Ticagrelor: Nồng độ ticagrelor trong huyết tương giảm đáng kể do tăng chuyển hóa ở gan bởi thuốc chống co giật gây cảm ứng enzyme, có nguy cơ giảm hiệu quả điều trị.

Ulipristal: Nguy cơ giảm tác dụng của ulipristal do tăng chuyển hóa thuốc ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme. Nên sử dụng phương pháp điều trị thay thế ít bị chuyển hóa hơn hoặc không bị chuyển hóa.

Vemurafenib: Nguy cơ giảm nồng độ, giảm hiệu quả của vemurafenib.

Vismodegib: Nguy cơ giảm đáng kể nồng độ vismodegib trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Thận trọng khi kết hợp phenobarbital với:

Valproate, bao gồm divalproate và valpromide: Khi sử dụng đồng thời có nguy cơ làm tăng nồng độ phenobarbital trong huyết tương, gây ra quá liều do ức chế chuyển hóa ở gan, hay gặp nhất ở trẻ em. Ngoài ra, phenobarbital làm giảm nồng độ valproate trong huyết tương, tăng chất chuyển hóa valproate và nồng độ amoni (tăng ammoniac máu), tăng nguy cơ mắc bệnh não do tăng chuyển hóa ở gan bởi phenobarbital.

Cần theo dõi lâm sàng và sinh học thường xuyên.

Giảm liều phenobarbital ngay khi có dấu hiệu bất thường về an thần, theo dõi nồng độ trong huyết tương của cả thuốc chống động kinh và thuốc chống trầm cảm. Bệnh nhân được điều trị kết hợp valproate và phenobarbital nên được theo dõi các dấu hiệu tăng ammoniac máu. Trong một nửa số trường hợp được báo cáo, tăng ammoniac máu là không triệu chứng mà không dẫn đến bệnh não lâm sàng.

Albendazole: Sử dụng đồng thời phenobarbital và albendazole làm giảm đáng kể nồng độ albendazole trong huyết tương và chất chuyển hóa có hoạt tính do chất gây cảm ứng enzyme, có thể dẫn đến làm giảm hiệu quả điều trị.

Cần theo dõi lâm sàng đáp ứng điều trị và có thể điều chỉnh liều albendazole trong và sau quá trình điều trị bằng thuốc cảm ứng enzyme.

Thuốc ức chế protease tăng cường bởi ritonavir (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir): Nguy cơ làm giảm hiệu quả của thuốc kháng protease do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Cần theo dõi lâm sàng và các chỉ số hóa sinh thường xuyên đặc biệt là khi bắt đầu sử dụng kết hợp.

Các androgen (androstanolone, norethandrolone, testosterone): Nguy cơ làm giảm nồng độ androgen trong huyết tương và từ đó làm giảm hiệu quả điều trị do tăng chuyển hóa ở gan.

Theo dõi lâm sàng và sinh học trong quá trình điều trị phối hợp và 1 đến 2 tuần sau khi ngừng thuốc cảm ứng enzyme.

Thuốc chẹn kênh calci (các dihydropyridine, bepridil, diltiazem, verapamil): Giảm nồng độ trong huyết tương của chất chẹn kênh calci do tăng chuyển hóa ở gan.

Theo dõi lâm sàng và có thể điều chỉnh liều của thuốc chẹn kênh calci trong quá trình điều trị bằng thuốc gây cảm ứng enzyme và sau khi ngừng thuốc.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (disopyramide, hydroquinidine, quinidine): Giảm nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của thuốc chống loạn nhịp tim do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ (ECG) và kiểm soát nồng độ trong huyết tương; nếu cần thiết, điều chỉnh liều lượng thuốc chống loạn nhịp trong và sau quá trình điều trị bằng thuốc cảm ứng enzyme.

Thuốc kháng vitamin K: Giảm (hoặc hiếm khi tăng khi dùng phenytoin) tác dụng của thuốc đối kháng vitamin K.

Cần theo dõi INR thường xuyên hơn.

Có thể điều chỉnh liều lượng của thuốc đối kháng vitamin K trong quá trình điều trị bằng phenobarbital và 8 ngày sau khi ngừng thuốc.

Các thuốc chống trầm cảm imipramine: Các thuốc chống trầm cảm imipramine có thể làm tăng tần suất xuất hiện của các cơn động kinh toàn thể. Cần theo dõi lâm sàng và có thể tăng liều thuốc chống động kinh.

Cenobamate: Trong một nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời cenobamate 200 mg/ngày và phenobarbital 90 mg/ngày không dẫn đến thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng trong phơi nhiễm cenobamate, nhưng lại dẫn đến tăng phơi nhiễm với phenobarbital (C_{max} tăng 34% và AUC tăng 37%). Không cần điều chỉnh liều cenobamate. Cần theo dõi nồng độ phenobarbital trong quá trình tăng dần liều cenobamate. Tùy thuộc vào đáp ứng của từng cá thể, có thể cần giảm liều phenobarbital.

Thuốc ức chế miễn dịch (Cyclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus): Giảm nồng độ trong huyết tương và hiệu quả điều trị của thuốc ức chế miễn dịch do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Cần theo dõi nồng độ trong huyết tương của các thuốc trên trong quá trình điều trị.

Các corticosteroid (gluco-, mineralo-): Giảm nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của các corticosteroid do tăng chuyển hóa ở gan: hậu quả đặc biệt nghiêm trọng ở những bệnh nhân được điều trị bổ sung bằng hydrocortisone và trong những trường hợp ghép tạng.

Cần theo dõi lâm sàng và sinh học; điều chỉnh liều lượng corticosteroid trong quá trình điều trị bằng thuốc cảm ứng enzyme và sau khi ngừng thuốc.

Deferasirox: Nguy cơ giảm nồng độ deferasirox trong huyết tương. Theo dõi ferritin huyết thanh trong và sau khi điều trị bằng thuốc cảm ứng enzyme. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều deferasirox.

Digitoxin: Giảm nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của Digitoxin (tăng chuyển hóa ở gan).

Theo dõi lâm sàng, ECG và có thể phải kiểm soát nồng độ digitoxin trong máu. Nếu cần, điều chỉnh liều lượng digitoxin trong quá trình sử dụng đồng thời và sau khi ngừng phenobarbital hoặc lựa chọn digoxin để điều trị thay thế do chất này ít bị chuyển hóa ở gan hơn.

Các dihydropyridine: Giảm nồng độ các dihydropyridine trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan.

Theo dõi lâm sàng và có thể điều chỉnh liều các dihydropyridine trong quá trình điều trị đồng thời với thuốc gây cảm ứng enzyme và sau khi ngừng sử dụng.

Disopyramid: Giảm nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của thuốc chống loạn nhịp tim (tăng chuyển hóa ở gan).

Theo dõi lâm sàng, ECG và có thể kiểm soát nồng độ disopyramid trong huyết tương. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều disopyramid trong quá trình điều trị bằng phenobarbital và sau khi ngừng thuốc.

Doxycycline: Giảm nồng độ doxycyclin trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan.

Theo dõi lâm sàng và có thể điều chỉnh liều doxycycline.

Estrogen (sử dụng đường uống, dùng qua da và mũi) và các progestin (không phải mục đích ngừa thai): Giảm hiệu quả của estrogen hoặc progestin.

Theo dõi lâm sàng và có thể điều chỉnh liều lượng estrogen hoặc progestin trong quá trình điều trị đồng thời với thuốc gây cảm ứng enzyme và sau khi ngừng sử dụng.

Felbamate: Giảm nồng độ và hiệu quả trong huyết tương của felbamate và tăng nồng độ phenobarbital trong huyết tương, có nguy cơ quá liều.

Theo dõi lâm sàng, kiểm soát nồng độ phenobarbital trong huyết tương cùng với điều chỉnh liều lượng nếu cần thiết.

Folate: Folate là một trong những đồng yếu tố gây giảm nồng độ phenobarbital trong huyết tương do tăng chuyển hóa.

Theo dõi lâm sàng, kiểm soát nồng độ trong huyết tương và điều chỉnh liều phenobarbital trong quá trình bổ sung folic và sau khi ngừng thuốc, nếu cần thiết.

Hormon tuyến giáp: Bằng cách ngoại suy các chất gây cảm ứng mạnh khác:

Nguy cơ suy giáp lâm sàng ở bệnh nhân suy giáp, do tăng chuyển hóa T3 và T4.

Theo dõi nồng độ T3 và T4 trong huyết thanh và điều chỉnh liều lượng hormone tuyến giáp, nếu cần thiết, trong quá trình điều trị bằng thuốc cảm ứng enzyme và sau khi ngừng thuốc.

Hydrocortisone: Nguy cơ giảm hiệu quả của hydrocortisone (tăng chuyển hóa); hậu quả rất nghiêm trọng khi dùng hydrocortisone như liệu pháp thay thế hoặc trong trường hợp cấy ghép.

Theo dõi lâm sàng và sinh học; điều chỉnh liều lượng hydrocortisone trong quá trình điều trị kết hợp và sau khi ngừng thuốc gây cảm ứng enzyme.

Hydroquinidine, quinidine: Giảm nồng độ trong huyết tương và hiệu quả điều trị của các quinidinic (tăng chuyển hóa ở gan).

Theo dõi lâm sàng, ECG và kiểm soát nồng độ trong huyết tương; nếu cần thiết, điều chỉnh liều lượng thuốc chống loạn nhịp trong quá trình điều trị đồng thời với thuốc gây cảm ứng enzyme và sau khi ngừng thuốc.

Ivabradine: Nguy cơ giảm hiệu quả của ivabradine do tăng chuyển hóa bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều ivabradine trong quá trình điều trị phối hợp và sau khi ngừng thuốc cảm ứng enzyme.

Methadone: Tăng nguy cơ suy hô hấp, có thể gây tử vong trong trường hợp quá liều.

Ngoài ra, giảm nồng độ methadone trong huyết tương có nguy cơ khởi phát hội chứng cai thuốc do tăng chuyển hóa ở gan.

Theo dõi lâm sàng thường xuyên và điều chỉnh liều methadone.

Maraviroc: Trong trường hợp không dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 mạnh, nồng độ maraviroc sẽ giảm do chất gây cảm ứng enzyme. Liều maraviroc nên được tăng lên 600 mg x 2 lần/ngày trong trường hợp này.

Metronidazole: Giảm nồng độ metronidazole trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Theo dõi lâm sàng và có thể điều chỉnh liều metronidazole trong quá trình điều trị đồng thời với thuốc gây cảm ứng enzyme và sau khi ngừng thuốc.

Montelukast: Nguy cơ giảm hiệu quả của montelukast do tăng chuyển hóa ở gan. Theo dõi lâm sàng và có thể điều chỉnh liều lượng của thuốc chống hen.

Posaconazole: Giảm nồng độ và hiệu quả trong huyết tương của posaconazole.

Theo dõi lâm sàng chặt chẽ. Nếu có thể, kiểm soát nồng độ posaconazole trong huyết tương và có thể điều chỉnh liều lượng của thuốc này.

Propafenone: Giảm nồng độ propafenone trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Theo dõi lâm sàng và ECG. Nếu cần thiết, điều chỉnh liều lượng propafenone trong quá trình phối hợp và sau khi ngừng thuốc cảm ứng enzyme.

Quinine: Nguy cơ mất hiệu quả của quinine do tăng chuyển hóa ở gan do chất cảm ứng enzyme.

Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều quinine trong quá trình điều trị bằng thuốc cảm ứng enzyme và sau khi ngừng sử dụng.

Saquinavir: Nguy cơ giảm hiệu quả của thuốc kháng protease do tăng chuyển hóa ở gan.

Stiripentol: Tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzyme, có nguy cơ quá liều do ức chế chuyển hóa ở gan bằng stiripentol.

Theo dõi lâm sàng và liều lượng trong huyết tương (nếu có thể) của thuốc chống động kinh dùng đồng thời với stiripentol và có thể điều chỉnh liều lượng.

Theophylline (dạng base và muối) và aminophylline: Giảm nồng độ trong huyết tương và hoạt

tính của theophylline do tăng chuyển hóa ở gan bởi chất gây cảm ứng enzyme.

Theo dõi lâm sàng và nếu cần thiết theo dõi nồng độ theophylline máu. Có thể điều chỉnh liều lượng theophylline trong quá trình điều trị đồng thời với chất cảm ứng enzyme và sau khi ngừng sử dụng.

Tiagabine: Giảm nồng độ tiagabine trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan. Có thể cần phải tăng liều tiagabine.

Các tương tác thuốc khác cần lưu ý:

Amitriptylin/Amitriptylinoxide: Có thể gây giảm nồng độ trong huyết tương của amitriptyline/amitriptylinoxide.

Thuốc chống ung thư: Sự kết hợp giữa phenobarbital và thuốc chống ung thư bị chuyển hóa qua enzyme (cytochrome P-450 và UDP glycosyltransferase) có thể dẫn đến nguy cơ giảm nồng độ với thuốc chống ung thư.

Thuốc chống động kinh: lamotrigine: Sự kết hợp giữa phenobarbital và lamotrigine có thể làm giảm hiệu quả và gây độc tính về huyết học như giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

Thuốc ức chế thần kinh trung ương khác: Dẫn xuất opioid (giảm đau, giảm ho và điều trị thay thế); thuốc an thần kinh; thuốc an thần; thuốc benzodiazepine; thuốc giảm lo âu trừ benzodiazepine (ví dụ, meprobamate), thuốc ngủ; thuốc chống trầm cảm an thần (amitriptyline, doxepin, mianserin, mirtazapine, tripipramine); thuốc an thần kháng histamine H1; thuốc hạ huyết áp tác động lên thần kinh trung ương; thuốc khác: Baclofen, thalidomide: Tăng tác dụng trầm cảm trung ương. Suy giảm sự tỉnh táo có thể khiến việc lái xe và sử dụng máy móc trở nên nguy hiểm.

Ngoài ra, đối với các dẫn xuất opioid (thuốc giảm đau, thuốc giảm ho và thuốc điều trị thay thế), các benzodiazepine: Gây tăng nguy cơ suy hô hấp, có thể gây tử vong trong trường hợp quá liều.

Bortezomib, cabazitaxel, docetaxel: Giảm nồng độ của tác nhân gây độc tế bào do tăng chuyển hóa bởi chất gây cảm ứng enzyme, có nguy cơ làm giảm hiệu quả điều trị.

Carbamazepine (cần chú ý, đặc biệt là khi diễn giải nồng độ trong huyết tương): Giảm dần nồng độ trong huyết tương của carbamazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính mà không có sự thay đổi rõ rệt về hiệu quả. Thận trọng khi diễn giải nồng độ trong huyết tương trong kết quả xét nghiệm.

Irinotecan: Có thể giảm nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan, có nguy cơ thất bại trong điều trị.

Metoprolol, propranolol (cần lưu ý vì các thuốc chẹn beta này được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa sinh học ở gan): Giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc chẹn beta này đồng thời làm giảm tác dụng lâm sàng của chúng (tăng tốc độ chuyển hóa ở gan).

Midazolam: Nguy cơ giảm nồng độ midazolam trong huyết tương khi dùng cùng thuốc chống co giật.

Phenytoin (và ngoại suy là fosphenytoin)

1. Trong trường hợp điều trị trước đó bằng phenobarbital hoặc primidone và bổ sung phenytoin, nồng độ phenobarbital trong huyết tương tăng có thể dẫn đến các dấu hiệu nhiễm độc (ức chế chuyển hóa do cạnh tranh).

2. Trong trường hợp điều trị trước đó bằng phenytoin và bổ sung phenobarbital hoặc primidone, có những biến đổi khó lường:

a) Nồng độ phenytoin trong huyết tương thường giảm nhất (tăng chuyển hóa) ảnh hưởng bất lợi đến tác dụng chống co giật. Khi ngừng phenobarbital hoặc primidone, có thể gặp tác dụng không mong muốn của phenytoin;

b) Đôi khi nồng độ phenytoin có thể tăng lên (ức chế cạnh tranh chuyển hóa).

Perampanel: Giảm đáng kể nồng độ perampanel (tới 2/3).

Procarbazine: Tăng phản ứng quá mẫn (tăng bạch cầu ái toan, phát ban) do tăng chuyển hóa procarbazine.

Propranolol: Giảm nồng độ propranolol trong huyết tương đồng thời giảm tác dụng lâm sàng (tăng chuyển hóa ở gan).

Rivaroxaban: Giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương, có nguy cơ giảm hiệu quả điều trị.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng phụ được phân loại theo tần suất như sau: Rất hay gặp ($\geq 1/10$), hay gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ và $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1.000$), không rõ (không thể ước tính dựa trên dữ liệu có sẵn).

Rối loạn hệ thần kinh

Hay gặp: Buồn ngủ (khó thức giấc, đôi khi khó phát âm), rối loạn nhận thức, suy giảm trí nhớ.

Ít gặp: Rối loạn phối hợp và thăng bằng, chóng mặt, nhức đầu.

Hiếm gặp: Rối loạn khả năng chú ý.

Chưa rõ: Rối loạn vận động.

Rối loạn tâm thần

Hay gặp: Hành vi bất thường, kích động, hung hăng.

Ít gặp: Rối loạn tâm trạng, rối loạn giấc ngủ/mất ngủ.

Không rõ: Hội chứng lệ thuộc thuốc.

Rối loạn da và mô dưới da

Hay gặp: Viêm da dị ứng (đặc biệt là ban dát sần dạng sởi hoặc dạng sẹ).

Không rõ:

- Ban đỏ sắc tố cố định.
- Có thể xảy ra phản ứng da nghiêm trọng như các trường hợp cực kỳ hiếm gặp của hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), hội chứng Stevens-Johnson (SJS), viêm da tróc vảy.
- Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP).

Có các phản ứng chéo hiếm gặp giữa phenobarbital, phenytoin và carbamazepine nên cần thận trọng khi thay thế phenobarbital bằng các thuốc khác.

Rối loạn gan mật

Hay gặp: Tăng gamma-glutamyltransferase, transaminase và/hoặc phosphatase kiềm.

Chưa rõ: Viêm gan.

Cơ xương và toàn thân

Hay gặp: Co rút cân gan bàn tay (bệnh Dupuytren).

Ít gặp: Đau khớp (hội chứng vai-tay hoặc bệnh thấp khớp).

Không rõ: Co rút cân gan chân (bệnh Ledderhose), xơ cứng vật hang (bệnh Lapeyronie).

Đã có báo cáo về các trường hợp giảm mật độ khoáng xương, thiếu xương, loãng xương, gãy xương ở những bệnh nhân điều trị lâu dài bằng phenobarbital. Chưa rõ cơ chế tác động của thuốc lên chuyển hóa xương.

Rối loạn hệ máu và bạch huyết

Không rõ: Giảm huyết cầu toàn phần, thiếu máu bất sản, thiếu máu do thiếu acid folic, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Rối loạn tiêu hóa

Hay gặp: Buồn nôn, nôn.

Dị tật bẩm sinh và di truyền

Chưa rõ: Dị tật bẩm sinh, các dị tật khác (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú*).

Cần phải ngừng điều trị nếu xuất hiện các phản ứng nghiêm trọng ảnh hưởng đến gan và/hoặc da

cũng như các phản ứng quá mẫn.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Trong vòng một giờ sau khi uống quá liều, các triệu chứng có thể xảy ra bao gồm: Buồn nôn, nôn, nhức đầu, ý thức lẫn lộn, rối loạn tâm thần và thậm chí hôn mê liên quan đến hội chứng rối loạn thần kinh thực vật điển hình (thở chậm bất thường, tắc nghẽn khí quản, hạ huyết áp động mạch).

Điều trị

Lợi tiểu cưỡng chế, kiềm hóa nước tiểu, hỗ trợ hô hấp, điều trị bằng kháng sinh, bổ sung kali.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Dẫn xuất barbiturat (có tác dụng kéo dài).

Mã ATC: N03AA02.

Phenobarbital là một barbiturate, có đặc tính chống co giật, an thần và gây ngủ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Khoảng 80% liều phenobarbital đường uống được hấp thu qua đường tiêu hóa; nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khoảng 8 giờ ở người lớn và 4 giờ ở trẻ em.

Phenobarbital liên kết một phần với protein huyết tương (50% ở người lớn và 60% ở trẻ em).

Thời gian bán thải trong huyết tương là 50 đến 140 giờ ở người lớn và 40 đến 70 giờ ở trẻ em, tăng lên trong trường hợp suy gan, suy thận và ở người cao tuổi.

Phenobarbital phân bố khắp cơ thể, đặc biệt là ở não do khả năng tan trong lipid, phenobarbital đi qua hàng rào nhau thai và đi vào sữa mẹ.

Thuốc được chuyển hóa ở gan (thành một dẫn chất hydroxyl hóa không có hoạt tính, sau đó được liên hợp với acid glucuronic hoặc sulfo) và được bài tiết qua thận ở dạng không đổi (đặc biệt khi nước tiểu có tính kiềm).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 10 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: USP.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

ARENA GROUP S.A.

Địa chỉ: Bd. Dunarii nr. 54, Oras Voluntari, Jud. Ilfov, cod 077190, Romania.

