

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

MẪU NHÃN VỈ, HỘP ĐĂNG KÝ

1. Mẫu nhãn vỉ 10 viên

Ghi Chú: Số 10 SX, hạn dùng được in phun trên vỉ thuốc

2. Mẫu nhãn Hộp



Tp. HCM, ngày 10/04/2014
TỔNG GIÁM ĐỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN
S.P.M
ĐS. NGUYỄN THẾ KỲ



Rx – Thuốc bán theo đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
Viên nang cứng FLAZOLE 400
Sản xuất theo TCCS



THÀNH PHẦN

Mỗi viên nang cứng chứa:

- Hoạt chất: Ribavirin400,00 mg
- Tá dược: Vừa đủ 1 viên nang cứng (Kollidon 30, primellose, calci dibasic phosphate.2H₂O, avicel M101, talc trắng, magnesi stearat, aerosil, ethanol 96%, nước tinh khiết, nang số 0).

DƯỢC LỰC VÀ CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Ribavirin là một nucleosid tổng hợp có cấu trúc giống guanosin. Cơ chế tác dụng của ribavirin còn chưa biết đầy đủ. Thuốc có tác dụng kìm virus bằng cách cản trở tổng hợp ARN và ADN, cuối cùng là ức chế tổng hợp protein và sao chép virus. Tác dụng kháng virus của thuốc chủ yếu ở trong tế bào nhiễm virus nhạy cảm.

Ribavirin được vận chuyển nhanh vào trong tế bào và nhanh chóng bị enzym tế bào chuyển đổi thành ribavirin khử ribose (deribosylated ribavirin) và phosphoryl hóa thành ribavirin-5'-monophosphat, -diphosphat và -triphosphat. Phosphoryl hóa chủ yếu xảy ra trong tế bào nhiễm virus, nhưng cũng có ở tế bào không nhiễm. Ribavirin triphosphat (RTP) là chất ức chế cạnh tranh mạnh của inosin monophosphat (IMP) dehydrogenase, ARN polymerase của virus influenza, và ARNm guanylyl transferase và methyltransferase (các enzym sau cần thiết cho sự gắn thêm guanosin triphosphat vào 5' cuối chóp của ARNm của virus).

Tất cả các tác dụng khác nhau đó đã làm giảm nhiều dự trữ guanosin triphosphat nội bào và làm ức chế tổng hợp protein và ARN của virus. Cuối cùng, sao chép virus và lan truyền virus tới các tế bào khác bị ngăn chặn hoặc ức chế mạnh.

Ngoài ra, ribavirin không kích thích sản xuất interferon, tác dụng không đáng kể đến đáp ứng miễn dịch và khối u (ở vật chủ).

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

- Ribavirin được hấp thu ngay khi uống, nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 1 – 2 giờ sau khi uống. Thuốc qua chuyển hóa bước đầu. Sinh khả dụng tuyệt đối 64%. Sau khi uống 600 mg/lần x 2 lần/ngày, nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định là 2,2 mg/ml.

- Ảnh hưởng của thức ăn: Sinh khả dụng của ribavirin tăng lên khi kết hợp với bữa ăn giàu chất béo.

Phân bố:

- Uống 1 liều duy nhất 3 mg/kg/liều, nồng độ đỉnh trong hồng cầu đạt được trong vòng 4 ngày, cao hơn khoảng 100 lần nồng độ thuốc trong huyết tương cùng thời gian (4 ngày), và sau đó giảm dần với nửa đời vào khoảng 40 ngày.

- Ribavirin phân bố chậm vào dịch não tủy. Khi uống kéo dài (4 – 7 tuần) ở người bị AIDS hoặc ARC, nồng độ thuốc ở dịch não tủy xấp xỉ 70% nồng độ thuốc ở huyết tương đồng thời. Thuốc gắn vào protein huyết tương rất ít.

Thải trừ: Khoảng 7% thuốc đào thải dưới dạng không đổi trong 24 giờ; khoảng 10% đào thải dưới dạng không đổi trong 48 giờ.

Chức năng thận: Dược động học của ribavirin không thay đổi ở những bệnh nhân suy thận so với nhóm đối chứng (độ thanh thải creatinin > 90 ml/phút) do sự thanh thải giảm rõ rệt ở những bệnh nhân này. Nồng độ ribavirin không thay đổi khi thẩm tách máu.

Chức năng gan: Dược động học của ribavirin ở những bệnh nhân suy gan cũng tương tự như người có chức năng gan bình thường.

Bệnh nhân lớn tuổi (> 65 tuổi): Các nghiên cứu dược động học cho thấy tuổi tác không phải là tác nhân chính ảnh hưởng đến dược động học của ribavirin, chức năng thận mới là yếu tố quyết định.

Bệnh nhân dưới 18 tuổi: Những đánh giá dược động học đặc biệt ở bệnh nhân dưới 18 tuổi vẫn chưa được tiến hành.

CÁC SỐ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Trong các thử nghiệm trên súc vật, ribavirin độc đối với phôi thai, có thể gây dị tật ở đầu, hàm ếch, mắt, quai hàm, tứ chi, xương, và đường tiêu hóa. Tỷ lệ xảy ra và mức độ trầm trọng của các hiện tượng quái thai này tỉ lệ thuận với liều sử dụng.

Trong các thử nghiệm trên súc vật, thiếu máu xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị nhưng cũng phục hồi nhanh chóng sau khi kết thúc điều trị.

Trong một nghiên cứu kéo dài 3 – 6 tháng trên chuột nhắt với liều trên 15 mg/kg thấy giảm số lượng và sự di chuyển của tinh trùng.

CHỈ ĐỊNH

Ribavirin được chỉ định để điều trị viêm gan C mạn tính và phải được dùng phối hợp với peginterferon alfa hoặc interferon alfa. Không được sử dụng ribavirin riêng lẻ.

Bệnh nhân mắc bệnh lần đầu: Ribavirin được chỉ định dùng phối hợp với peginterferon alfa hoặc interferon alfa trong điều trị viêm gan C mạn tính ở người lớn chưa được điều trị, không bị mất bù gan, ALT cao và cho kết quả dương tính với huyết thanh HCV-RNA.

Bệnh nhân tái phát: Ribavirin được chỉ định dùng phối hợp với peginterferon alfa hoặc interferon alfa trong điều trị viêm gan mạn tính ở người lớn đã có đáp ứng với liệu pháp đơn trị liệu bằng interferon alfa trước đó (ALT trở lại bình thường khi kết thúc điều trị) nhưng sau đó lại tái phát.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với ribavirin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ mang thai: Không nên dùng ribavirin cho đến khi có kết quả thử thai âm tính.
- Bà mẹ cho con bú: Không nên sử dụng ribavirin ở phụ nữ đang cho con bú.
- Tiền sử bệnh tim nặng, kể cả bệnh tim không ổn định hay không kiểm soát được trong vòng 6 tháng trước đó.
- Các tình trạng bệnh nghiêm trọng gây suy nhược khác, bao gồm những bệnh nhân suy thận mạn tính, bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút và/hoặc đang thẩm tách máu.
- Suy gan nghiêm trọng hoặc xơ gan mất bù.
- Các bệnh rối loạn về máu (ví dụ: bệnh thalassemia, bệnh thiếu máu hồng cầu hình lưỡi liềm) do phải điều trị kết hợp với peginterferon alfa hoặc interferon alfa.
- Có triệu chứng hoặc tiền sử mắc bệnh tâm thần nghiêm trọng, nhất là các trường hợp trầm cảm nặng, có ý định hoặc cố ý tự sát.
- Viêm gan tự miễn, hoặc có tiền sử mắc bệnh tự miễn.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc nên bắt đầu sử dụng và giám sát bởi những bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị viêm gan C mạn tính.

a. Liều dùng cho người lớn trên 18 tuổi:

- Đối với bệnh nhân viêm gan C mạn tính có kiểu gen 1 hoặc 4: Liều dùng phụ thuộc vào trọng lượng của cơ thể bệnh nhân. Thuốc được uống ngày 2 lần, uống giờ và không phụ thuộc vào bữa ăn.

+ Trọng lượng cơ thể đến 75 kg: 400 mg (1 viên) vào buổi sáng và 600 mg (1 ½ viên) vào buổi tối.

+ Trên 75 kg: 600 mg (1 ½ viên) uống vào buổi sáng và 600 mg (1 ½ viên) uống vào buổi tối.

- Đối với bệnh nhân viêm gan C mạn tính có kiểu gen 2 hoặc 3: Tất cả người lớn: 800 mg (2 viên) chia làm 2 lần, uống vào buổi sáng và tối.

- Đối với bệnh nhân nhiễm cùng lúc HCV/HIV: Tất cả người lớn: 800 mg (2 viên) mỗi ngày, chia làm 2 lần uống vào buổi sáng và tối, không phân biệt kiểu gen.

- Giảm liều ribavirin có thể cần thiết ở những bệnh nhân có các nồng độ hemoglobin thấp. Ribavirin chống chỉ định ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ít hơn 50ml/phút.

- Ribavirin phải được dùng phối hợp với peginterferin alfa (1,5 microgram/kg/tuần) hoặc interferon alfa (3 triệu đơn vị x 3 lần/tuần). Việc chọn lựa chế độ kết hợp tùy thuộc vào bệnh trạng của bệnh nhân. Chế độ điều trị được chọn phải dựa trên hiệu quả dự kiến và độ an toàn của liệu pháp kết hợp cho từng bệnh nhân.

b. Thời gian dùng thuốc:

- Thời gian điều trị có thể bị ảnh hưởng bởi kiểu gen của virus viêm gan C mạn tính.

+ Đối với bệnh nhân có kiểu gen virus 1 và 4 nên được điều trị trong 48 tuần. Bệnh nhân có kiểu gen virus 2 hoặc 3 nên điều trị trong 24 tuần.

+ Đối với những bệnh nhân có kiểu gen 5 hoặc 6 chưa có báo cáo.

- Người bệnh tái phát sau khi đã được điều trị interferon alpha-2b: 24 tuần (6 tháng). Hiệu quả và độ an toàn của phối hợp này chưa được xác định khi điều trị kéo dài trên 6 tháng.

- Người bệnh chưa điều trị interferon alpha-2b: 24-48 tuần (6-12 tháng). Đến tuần 24, kiểm tra xem điều trị có đáp ứng không bằng cách đo nồng độ ARN HCV huyết thanh. Nếu không có đáp ứng, ngừng thuốc vì điều trị thêm có nhiều khả năng không đạt kết quả.

- Đối với người bệnh nhiễm cùng lúc HCV/HIV, điều trị liên tục trong 48 tuần bất kể kiểu gen.

c. Các trường hợp đặc biệt:

- **Suy thận:** Dược động học của ribavirin thay đổi ở từng bệnh nhân suy thận do độ thanh thải giảm ở các bệnh nhân này. Vì thế, phải tiến hành đánh giá chức năng thận của tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị bằng ribavirin. Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút thì không được dùng ribavirin. Nếu creatinin huyết thanh tăng đến > 2mg/dl thì phải ngưng dùng ribavirin và peginterferon alfa/interferon alfa.

- **Suy gan:** Không có tương tác dược động nào xảy ra giữa ribavirin và chức năng gan. Vì thế không cần điều chỉnh liều ribavirin đối với bệnh nhân suy gan.

- **Người lớn tuổi (> 65 tuổi):** Tuổi của bệnh nhân không gây tác động nghiêm trọng nào đến dược động học của ribavirin. Tuy nhiên, giống như những bệnh nhân trẻ tuổi hơn, cần kiểm tra chức năng thận trước khi điều trị bằng ribavirin.

- **Bệnh nhân dưới 18 tuổi:** Hiệu quả và tính an toàn của ribavirin đối với những bệnh nhân này vẫn chưa được đánh giá. Ribavirin không được khuyến dùng ở những bệnh nhân là trẻ em hoặc thiếu niên dưới 18 tuổi.

THẬN TRỌNG

- **THẬN TRỌNG CHUYÊN BIỆT KHI ĐIỀU TRỊ BẰNG ĐƯỜNG UỐNG:** Ribavirin không nên cho dùng đường uống đối với các bệnh nhân có vấn đề y tế trước đó, bởi vấn đề có thể trở nên nghiêm trọng do Ribavirin gây ra sự tiêu huyết, trong đó có bệnh tim không ổn định hoặc bệnh rối loạn máu (thiếu máu do hoạt động khác thường trong quá trình tổng hợp hemoglobin hoặc thiếu máu vì có hồng cầu hình lưỡi liềm). Việc đếm và xác định đặc tính hóa học tế bào máu nên được đo lúc bắt đầu điều trị, sau khi 2 và 4 tuần điều trị và định kỳ sau đó.

- Bệnh nhân suy thận và mức thanh thải creatinine ít hơn 50 mL/phút sẽ không dùng Ribavirin bằng đường uống. Nên tránh dùng ở bệnh nhân suy gan nặng hoặc xơ gan mất bù. Khả năng phát triển của bệnh gút nên được xem xét ở các bệnh nhân mắc bệnh này.

- Bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn tâm thần. Liệu pháp Ribavirin được chống chỉ định ở trẻ em và thanh thiếu niên có tiền sử rối loạn tâm thần. Sự phát triển của trẻ em cần được theo dõi và chức năng tuyến giáp nên được kiểm tra mỗi 3 tháng. Bệnh nhân bị nhiễm vi rút viêm gan C và HIV nên được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu độc tính trên ty thể và nhiễm axit lactic.

- Rối loạn răng và nướu đã được báo cáo. Nên kiểm tra răng thường xuyên và vệ sinh răng miệng tốt.

- Phụ nữ mang thai: Uống Ribavirin đã được báo cáo gây quái thai và gây chết phôi ở loài gặm nhấm. Ribavirin chống chỉ định cho phụ nữ có thai và người có thể mang thai. Ribavirin không gây quái thai ở khi đầu chó. Dù không có trường hợp nào được báo cáo gây quái thai sau khi tiếp xúc với Ribavirin dạng thuốc xịt trong khi mang thai, phụ nữ mang thai và những người có kế hoạch mang thai nên tránh tiếp xúc với thuốc dạng xịt. Phụ nữ mang thai nên tránh quan hệ với chồng là các bệnh nhân nam dùng Ribavirin bằng đường uống. Bệnh nhân nam chồng của phụ nữ đang mang thai nên sử dụng bao cao su để giảm thiểu ám đạo tiếp xúc với ribavirin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

- Khi được dùng đường hít, Ribavirin đôi khi dẫn đến sự xấu đi của chức năng phổi, viêm phổi do vi khuẩn, và tràn khí ngực, và các hiệu ứng tim mạch (bao gồm giảm huyết áp máu và ngừng tim), và hiếm khi xảy ra bệnh tiêu máu và tiểu tế bào lưới. Viêm kết mạc và phát ban da cũng đã xảy ra.

- Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất được báo cáo bởi bệnh nhân dùng ribavirin bằng đường uống chung với Interferon alfa hoặc Peginterferon alfa là các phản ứng tâm thần (như lo lắng, trầm cảm, mất ngủ, và khó chịu) và hội chứng giống như cúm. Các hiệu ứng không mong muốn đe dọa mạng sống hoặc gây tử vong bao gồm trầm cảm nặng, có ý định tự tử, tái phát lạm dụng hoặc dùng quá liều thuốc an thần, và nhiễm khuẩn.

- Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm bệnh thiếu máu do tan huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu không tái tạo, bệnh tiểu đường, rối loạn miễn dịch tự động, các hội chứng dạ dày - ruột, viêm tụy, tắc mạch phổi, đau ngực, rối loạn chức năng gan, và viêm thành phế nang kẽ.

- Lupus ban đỏ, phát ban (bao gồm nhưng rất hiếm là hội chứng Stevens - Johnson và hoại tử biểu bì), và nhạy cảm với ánh sáng cũng đã được báo cáo.

- Tốc độ tăng trưởng chậm (bao gồm cả sự sụt giảm chiều cao và cân nặng) đã được báo cáo ở trẻ em.

- Tỷ lệ tác dụng phụ: báo cáo ở những bệnh nhân 110 với nghi ngờ hoặc có thể xảy ra SARS người đã được điều trị với Ribavirin thấy 61% bệnh nhân có bằng chứng về bệnh

thiếu máu tiểu huyết. Trong nhóm nhỏ 76 bệnh nhân: tình trạng calcium trong máu thấp bất thường và tình trạng magnesium trong máu thấp bất thường được báo cáo ở mức 58% và 46% số bệnh nhân tương ứng, trong khi 29% có bằng chứng của cả hai tình trạng calcium và magnesium trong máu thấp bất thường.

- Một nghiên cứu hồi cứu trên một nhóm nhỏ thấy rằng các tác dụng không mong muốn mạnh với việc sử dụng Ribavirin (hầu hết ở liều cao) ở 306 bệnh nhân đã được xác nhận hoặc có thể xảy ra SARS là thiếu máu kéo dài, magnesium trong máu thấp bất thường, và nhịp tim chậm.

Thông báo cho Bác sỹ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

- Kết quả của những nghiên cứu trên *in vitro* cho thấy cytochrome P450 enzyme không ảnh hưởng đến sự chuyển hóa ribavirin. Ribavirin không ức chế cytochrome P450 enzyme. Không có bằng chứng nào từ các nghiên cứu độc tính cho thấy ribavirin gây tăng men gan. Vì thế có rất ít nguy cơ tương tác qua hệ P450 enzyme.

- Không có tương tác được động nào giữa ribavirin và peginterferon alfa hoặc interferon alfa.

- Sinh khả dụng của ribavirin bị suy giảm khi điều trị cùng lúc với một thuốc kháng acid có chứa magesi, nhôm và simethicon.

- Trên *in vitro*, ribavirin ức chế sự phosphoryl hóa của zidovudin và stavudin. Vẫn chưa biết những biểu hiện lâm sàng của các phát hiện này. Tuy nhiên, những phát hiện *in vitro* này làm tăng khả năng dẫn tới HIV trong huyết tương tăng dần khi dùng ribavirin kết hợp với zidovudin hoặc stavudin. Vì thế, cần phải kiểm soát chặt chẽ nồng độ HIV RNA huyết thanh ở những bệnh nhân được điều trị ribavirin cùng lúc với một trong hai loại thuốc trên. Nếu nồng độ HIV RNA tăng cao, cần xem xét lại việc điều trị ribavirin cùng lúc với các chất này. Ribavirin làm tăng sự phosphoryl hóa của các purin nucleosid (didanosin hoặc abacavir) trên *in vitro* do đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic. Bất kì khả năng tương tác nào cũng có thể kéo dài tới hai tháng (gấp 5 lần nửa đời của ribavirin) sau khi ngưng điều trị ribavirin do nửa đời dài.

- Không có bằng chứng nào về sự tương tác giữa ribavirin với các chất ức chế non-nucleoside transcriptase thuận nghịch hoặc các chất ức chế protease.

PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai: Chống chỉ định dùng ribavirin cho phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú: Chưa biết liệu ribavirin có tiết qua sữa người hay không. Do nguy cơ có phản ứng không mong muốn ở trẻ bú mẹ, phải ngưng cho con bú trước khi bắt đầu điều trị.

NGƯỜI ĐIỀU KHIỂN XE MÁY: Ribavirin không gây ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc, tuy nhiên các thuốc dùng phối hợp peginterferon alfa hoặc interferon alfa lại gây mệt mỏi, buồn ngủ hoặc nhầm lẫn. Do đó bệnh nhân cần tránh lái xe hoặc vận hành máy móc khi đang điều trị.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ LÝ: Trong những thử nghiệm lâm sàng khi sử dụng ribavirin phối hợp với peginterferon alfa hoặc interferon alfa, không có trường hợp quá liều nào được báo cáo.

BẢO QUẢN: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ phòng (< 30°C).

ĐÓNG GÓI: Hộp 2 vỉ x 10 viên

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SỸ
ĐỂ XA TÂM TAY CỦA TRẺ EM
KHÔNG DÙNG THUỐC QUÁ HẠN SỬ DỤNG
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT

CÔNG TY CỔ PHẦN SPM (SPM CORPORATION)



www.spm.com.vn

Lô 51, Đường số 2, KCN Tân Tạo, P. Tân Tạo A, Q. Bình Tân, Tp. HCM

ĐT: (08) 37507496 - Fax: (08) 38771010



PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Việt Hùng

Tp. HCM, ngày 10 tháng 04 năm 2014

Tổng giám đốc



DS. Nguyễn Thế Kỳ