




MẪU NHÃN DỰ KIẾN

SCBS L2

I. NHÃN HỘP

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/02/2019

| | | | |
|---|---|---|--|
|  | <p>COMPOSITION: Isoniazid.....150mg Excipients q.s.....1 tablet</p> <p>SDK/Reg. No.:</p> <p>Số lô SX/Batch No. : Ngày SX/Mfg. Date: HD/Exp. Date :</p> |  | <p>THÀNH PHẦN: Isoniazid..... 150mg Tá dược vừa đủ.....1 viên</p> <p>CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.</p> <p>ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. Tuyệt đối tránh chất lượng: ĐENVN. Bảo quản: nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.</p> |
|  <p>8934574010528</p> | | | |

II. NHÃN CHAI

| | | |
|--|---|---|
| <p>THÀNH PHẦN: Isoniazid..... 150mg Tá dược vừa đủ.....1 viên</p> <p>Số lô SX: HD :</p> |  | <p>CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.</p> |
|--|---|---|

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

R_x

MEKO INH 150

Viên nén

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Thành phần, hàm lượng của thuốc: Cho 1 viên nén

Thành phần hoạt chất:

– Isoniazid..... 150 mg

Thành phần tá dược: era-gel, povidon K29/32, era-tab, colloidal silicon dioxyd, magnesi stearat, lycatab-C.

Dạng bào chế của thuốc:

Viên nén.

Mô tả sản phẩm:

Viên nén tròn màu trắng hoặc trắng ngà, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang ở giữa, phía trên là chữ INH, phía dưới là số 150.

Chỉ định:

- Điều trị bệnh lao phổi hoặc lao ngoài phổi.
 - Điều trị lao phổi có triệu chứng nguyên phát.
 - Dự phòng:
 - + Nhiễm lao không triệu chứng thứ phát được nhận biết bởi sự thay đổi đối với test phản ứng tuberculin trên da (test Mantoux).
 - + Người có nguy cơ tái kích hoạt bệnh lao (trẻ nữ nhi, người từ quốc gia với bệnh lao đặc hữu cao, người điều trị bằng corticosteroid hoặc thuốc ức chế miễn dịch, hoặc với những hình thức ức chế miễn dịch khác, những người sống trong những điều kiện cần phòng ngừa).
 - + Lây lan vi khuẩn bệnh lao hoặc nhiễm trùng lao tiềm ẩn được chẩn đoán bằng phản ứng trên da với tuberculin.
 - + Tiền sử điều trị bệnh lao tại thời kỳ trước hóa trị.
 - Đặc biệt, điều trị các bệnh nhiễm trùng nhạy cảm với mycobacteria không điển hình (độ nhạy xác định bởi MIC). Phương pháp này được dựa trên sự phối hợp những kháng sinh tích cực.
- Những hướng dẫn chính thức dựa vào việc sử dụng phù hợp các thuốc kháng khuẩn nên được xem xét đưa ra.

Liều dùng, cách dùng:

Uống trước khi ăn 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ. Có thể uống thuốc cùng với bữa ăn, nếu bị kích ứng đường tiêu hóa.

Dạng bào chế viên nén 150mg không phù hợp với trẻ dưới 6 tuổi, trẻ dưới 6 tuổi có thể sử dụng các dạng bào chế khác phù hợp hơn.

Liều đề nghị:

+ Dự phòng lao:

- ✓ Trẻ em: uống 5 mg/kg/24 giờ, tối đa 300 mg/24 giờ, ngày 1 lần trong 6 - 12 tháng.
- ✓ Người lớn: uống 5 mg/kg/24 giờ (liều thường dùng là 300 mg/24 giờ). Dùng hàng ngày trong 6 - 12 tháng.

+ Điều trị lao: phải dùng isoniazid phối hợp với các thuốc chống lao khác, như streptomycin, rifampicin, pyrazinamid và ethambutol theo các phác đồ điều trị quốc gia.

✓ Liều điều trị thông thường ở người lớn và thiếu niên:

Phối hợp với các thuốc chống lao khác (dựa vào chương trình quốc gia chống lao).

Uống 10 mg/kg thể trọng, cho tới 300 mg isoniazid, dùng mỗi ngày một lần hoặc mỗi tuần uống 2 hoặc 3 lần theo quy định của phác đồ điều trị.

✓ Liều điều trị thông thường ở trẻ em:

Phối hợp với các thuốc chống lao khác (dựa vào chương trình quốc gia chống lao).

Uống 10 mg/kg, 3 lần/tuần hoặc 15 mg/kg, 2 lần/tuần.

Suy gan:

- Isoniazid nên được sử dụng thận trọng và dưới sự giám sát chặt chẽ ở những bệnh nhân có chức năng gan bị suy yếu (xem mục Cảnh báo và thận trọng).
- Đối với suy gan nặng, điều trị bằng isoniazid được chống chỉ định (xem mục Chống chỉ định).

Suy thận:

- Ở những bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin giữa 30 và 60 ml/phút), nên thận trọng khi dùng isoniazid.
- Ở những bệnh nhân thâm tách, nên uống isoniazid vào cuối lượt thâm tách.

Xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng:

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng.

Chống chỉ định:

- Người mẫn cảm với isoniazid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Người có tiền sử bị tổn thương gan do isoniazid.
- Người bị suy gan nặng, viêm gan nặng.
- Người bị viêm đa dây thần kinh và người bị động kinh.
- Chống chỉ định đối với phụ nữ đang cho con bú dùng phối hợp với carbamazepin và disulfiram.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Người bị suy dinh dưỡng, người dễ mắc bệnh hệ thần kinh (ví dụ: đái tháo đường, nghiện rượu). Cần dùng đồng thời pyridoxin ở những người này. Với người suy giảm chức năng thận nặng, có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút, phải giảm liều isoniazid, đặc biệt là người chuyển hóa isoniazid chậm.
- Thận trọng với người bị porphyrin niệu.
- Trong thời gian điều trị isoniazid mà uống rượu hoặc phối hợp rifampicin thì có nguy cơ làm tăng độc tính với gan.
- Nên cân nhắc, nếu viêm tụy do isoniazid được chứng minh, thuốc cần được tránh sử dụng.

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

Thời kỳ mang thai:

Mặc dù isoniazid thường được coi là an toàn trong thai kỳ, khả năng tăng nguy cơ dị tật thai nhi xảy ra khi isoniazid được cho trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Nếu không thể loại trừ những rủi ro có thể xảy ra, nên cân nhắc và cân bằng với lợi ích điều trị.

Thời kỳ cho con bú:

Isoniazid được tiết vào trong sữa mẹ với nồng độ tương đương với nồng độ trong huyết tương của người mẹ (6-12mcg/ml). Điều này có thể dẫn đến việc trẻ sơ sinh tiêu hóa đến 2mg/kg/ngày. Bổ sung pyridoxin được khuyến cáo cho phụ nữ cho con bú và cho trẻ bú mẹ để giảm thiểu phản ứng phụ.

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

Chế phẩm có thể gây co giật, rối loạn tâm thần và viêm dây thần kinh thị giác. Nên thận trọng khi sử dụng chế phẩm này cho người lái tàu xe và vận hành máy, người làm việc trên cao và các trường hợp khác.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc:

Kết hợp không được khuyến khích:

- + Carbamazepin: Tăng nồng độ carbamazepin trong huyết tương, với dấu hiệu sự quá liều, bằng cách ức chế quá trình chuyển hóa ở gan.
- + Disulfiram: Rối loạn vận động và tâm thần.

Kết hợp yêu cầu cảnh báo sử dụng:

- + Nhôm (hydroxid và muối): Giảm sự hấp thu từ tiêu hóa của isoniazid. Cần phải uống 2 loại thuốc này cách nhau hơn 2 giờ (nếu có thể).
- + Thuốc gây mê halogen dễ bay hơi: Có khả năng gây độc gan của isoniazid (tăng sự hình thành các chất chuyển hóa độc hại của isoniazid).
Đưa ra cảnh báo về việc ngưng điều trị bằng isoniazid một tuần trước khi phẫu thuật và chỉ sử dụng sau 15 ngày.
- + Glucocorticoid (prednisolon): Giảm nồng độ isoniazid trong huyết tương. Cơ chế: Tăng sự chuyển hóa isoniazid ở gan và giảm sự chuyển hóa của glucocorticoid.

Theo dõi lâm sàng và sinh học.

+ Ketoconazol: Giảm nồng độ ketoconazol trong huyết tương.

Khoảng cách giữa 2 liều kháng khuẩn ít nhất là 12 giờ. Theo dõi nồng độ ketoconazol trong huyết tương, và điều chỉnh liều phù hợp.

+ Phenytoin: Quá liều phenytoin (trao đổi chất giảm).

Theo dõi lâm sàng chặt chẽ, liều của nồng độ phenytoin trong huyết tương và có thể điều chỉnh liều trong khi điều trị và trước khi ngưng điều trị với isoniazid.

+ Pyrazinamid: Tăng thêm các ảnh hưởng gây độc gan. Theo dõi lâm sàng và sinh học.

+ Rifampicin (gây cảm ứng các enzym khác): Tăng độc tính gan của isoniazid (tăng sự hình thành các chất chuyển hóa độc hại của isoniazid).

Theo dõi lâm sàng và sinh học của sự kết hợp này. Trong trường hợp viêm gan, ngưng điều trị với isoniazid.

+ Stavudin: Tăng nguy cơ các bệnh lý thần kinh ngoại biên bằng việc tăng thêm các tác dụng không mong muốn. Theo dõi lâm sàng đều đặn.

Vấn đề đặc biệt của sự mất cân bằng INR:

Nhiều trường hợp tăng hoạt tính của thuốc chống đông dạng uống được báo cáo ở những bệnh nhân có dùng kháng sinh. Tình trạng nhiễm trùng hay bị viêm nặng, tuổi tác và tổng trạng của bệnh nhân dường như là những yếu tố của nguy cơ này. Trong những trường hợp này, dường như khó có thể tách rời giữa bệnh lý nhiễm khuẩn và việc điều trị với khả năng xảy ra mất cân bằng chỉ số INR. Tuy nhiên, một số phân nhóm kháng sinh được ưu tiên sử dụng có ít có nguy cơ hơn, gồm các fluoroquinolon, các macrolid, các tetracyclin, cotrimoxazol và một số cephalosporin.

Tương kỵ của thuốc:

Chưa có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc.

Tác dụng không mong muốn:

Thường gặp (1/100 < ADR < 1/10):

- Hệ tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khô miệng, đau vùng thượng vị.

Ít gặp (1/1000 < ADR < 1/100):

- Hệ gan mật: Viêm gan (vàng mắt, tăng transaminase).

- Xương khớp: Đau lưng, đau khớp.

Hiếm gặp (1/10000 < ADR < 1/1000):

- Da và mô dưới da: Hoại tử biểu bì độc, những triệu chứng tăng bạch cầu ái toan toàn thân.

Không rõ tần suất:

- Máu và hệ bạch huyết: Mất bạch cầu hạt. Thiếu máu bao gồm thiếu máu tán huyết, thiếu máu nguyên hồng cầu và thiếu máu không tái tạo. Tăng bạch cầu ái toan, giảm tiểu cầu, rối loạn chảy máu và đông máu, methemoglobin huyết.

- Hệ miễn dịch: Hội chứng Lupoid.

- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Bệnh Pellagra, cao glucose trong máu.

- Tâm thần: Rối loạn tâm thần (thay đổi tính tình hoặc tâm thần).

- Hệ thần kinh: Bệnh lý thần kinh ngoại biên, viêm dây thần kinh thị giác, co giật, tăng phản xạ.

- Mắt: Teo dây thần kinh thị giác.

- Hệ mạch: Viêm mạch.

- Hệ tiêu hóa: Viêm tụy, táo bón.

- Hệ gan mật: Chức năng gan không bình thường, vàng da.

- Da và mô dưới da: Rụng tóc, phản ứng dị ứng trên da (bao gồm hồng ban đa dạng), ban xuất huyết, ban da, viêm da tróc vảy.

- Hệ sinh sản và tuyến vú: Nữ hóa tuyến vú ở nam.

- Khác: Sốt, mệt mỏi, chán ăn, bí tiểu, tăng cân.

Isoniazid, đặc biệt là khi dùng chung với rifampicin, có thể gây những bất thường đối với chức năng gan, đặc biệt ở những bệnh nhân đã từng có những rối loạn về gan trước đó, ở người già, bệnh nhân còn rất trẻ và người suy dinh dưỡng.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên có thể được ngăn ngừa với pyridoxin.

Viêm gan nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong có thể xuất hiện trong điều trị với isoniazid.

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

thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng không mong muốn của isoniazid thường mất đi khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, cũng có những tác dụng không mong muốn kéo dài, ví dụ như trường hợp viêm gan. Những yếu tố nguy cơ làm tăng tác dụng không mong muốn của thuốc gồm người cao tuổi, người bị bệnh đái tháo đường, người có tiền sử loạn thần, suy thận, suy gan, nghiện rượu, suy dinh dưỡng, urê huyết cao, người nhiễm HIV, người đang dùng thuốc chống động kinh như hydantoin. Cần phải đánh giá chức năng gan trước khi dùng isoniazid ở những người này.

Để giảm bớt tác dụng không mong muốn của isoniazid đối với hệ thần kinh, phải thường xuyên dùng thêm vitamin B₆ hàng ngày với liều từ 10 mg/ngày. Nếu bị viêm thần kinh ngoại vi thì dùng vitamin B₆ liều 50 mg/lần, ngày 3 lần.

Nếu có các triệu chứng viêm gan (khó chịu, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn) thì cần tạm ngừng thuốc để đánh giá.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Isoniazid liều 1,5 g trở lên có nguy cơ gây độc; liều 10 - 15 g có thể gây chết người nếu không được cấp cứu, hoặc liều gây tử vong là trên 200 mg/kg thể trọng. Các triệu chứng quá liều là buồn nôn, nôn, chóng mặt, nói ngọng, mất định hướng, tăng phản xạ, nhìn mờ, ảo thị giác và thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 3 giờ sau khi dùng thuốc. Nếu ngộ độc nặng, ức chế hô hấp, và ức chế thần kinh trung ương, có thể nhanh chóng chuyển từ sững sờ sang trạng thái hôn mê, co giật kéo dài, toan chuyển hóa, aceton niệu và tăng glucose huyết. Nếu người bệnh không được điều trị hoặc điều trị không triệt để, có thể tử vong. Isoniazid gây co giật là do liên quan đến giảm nồng độ acid gamma aminobutyric (GABA) trong hệ thống thần kinh trung ương, do isoniazid ức chế hoạt động của pyridoxal-5-phosphat trong não.

Cách xử trí:

Trong xử trí quá liều isoniazid, việc đầu tiên là phải đảm bảo ngay duy trì hô hấp đầy đủ.

Co giật có thể xử trí bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc các barbiturat có thời gian tác dụng ngắn, kết hợp với pyridoxin hydroclorid. Liều dùng của pyridoxin hydroclorid ngang với liều isoniazid đã dùng. Thường đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 - 4 g pyridoxin hydroclorid, sau đó cứ 30 phút tiêm bắp 1 g cho tới khi toàn bộ liều được dùng.

Nếu các cơn co giật đã được kiểm soát và quá liều isoniazid mới xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ thì cần rửa dạ dày. Theo dõi khí/máu, chất điện giải, glucose và urê trong huyết thanh. Tiêm truyền natri bicarbonat để chống toan chuyển hóa và nhắc lại nếu cần.

Ở một số người bệnh vẫn còn trạng thái hôn mê sau khi điều trị co giật bằng diazepam và pyridoxin, thì sau khoảng 36 - 42 giờ hôn mê sẽ tiêm thêm 1 liều từ 3 - 5 g pyridoxin hydroclorid nữa, khoảng 30 phút sau, người bệnh sẽ tỉnh hoàn toàn. Tuy nhiên, nếu dùng pyridoxin quá liều thì cũng có thể gây tác dụng không mong muốn trên thần kinh. Vì vậy, phải xem xét khi dùng pyridoxin để điều trị co giật hoặc hôn mê do isoniazid. Liều tối đa pyridoxin chưa biết. Liều trong phạm vi 70 - 357 mg/kg tiêm trong vòng 1 giờ và 52 g tiêm tĩnh mạch đã được dùng trong quá liều isoniazid mà không có triệu chứng độc của pyridoxin.

Các thuốc lợi tiểu thẩm thấu cũng phải dùng càng sớm càng tốt để giúp thải nhanh thuốc qua thận ra khỏi cơ thể và phải tiếp tục trong nhiều giờ sau khi các triệu chứng lâm sàng đã được cải thiện để đảm bảo thải hết isoniazid và ngăn chặn hiện tượng tái ngộ độc. Theo dõi cân bằng dịch vào và dịch ra. Thẩm phân thận nhân tạo và thẩm phân màng bụng cần được dùng kèm với thuốc lợi tiểu. Ngoài ra phải có liệu pháp chống thiếu oxy, hạ huyết áp và viêm phổi do sặc. Chống nhiễm toan chuyển hóa.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: thuốc chống lao.

Mã ATC: J04AC01

Isoniazid, có tên gọi khác là hydrazid isonicotinic acid (INH) là thuốc được lựa chọn hàng đầu và được sử dụng kết hợp với các thuốc chống lao khác trong điều trị và phòng lao.

Thuốc có tác dụng chống lại *Mycobacterium tuberculosis* và một số *Mycobacterium* không điển hình khác như *M.bovis*, *M. kansasii*. Cơ chế tác dụng chính xác của isoniazid vẫn chưa biết, nhưng có thể

do thuốc ức chế tổng hợp acid mycolic là thành phần quan trọng của thành tế bào vi khuẩn nhạy cảm, dẫn đến phá vỡ thành tế bào vi khuẩn lao. Isoniazid diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở vị trí tổn thương và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn. Nồng độ tối thiểu kìm vi khuẩn lao là 0,02 – 0,2 microgam/ml.

Kháng thuốc mắc phải và tự nhiên của *M. tuberculosis* đối với isoniazid cả *in vivo* và *in vitro* đã được chứng minh diễn ra theo kiểu bậc thang. Cơ chế kháng thuốc có thể do vi khuẩn đột biến di truyền kháng thuốc. Các chủng kháng thuốc phát triển nhanh nếu dùng isoniazid đơn độc để điều trị lao, nhưng ít hơn nếu dùng thuốc với mục đích dự phòng. Để phòng kháng thuốc, phải dùng phối hợp isoniazid với 3 - 4 thuốc điều trị lao khác và không bao giờ được dùng đơn độc.

Đặc tính dược động học:

Isoniazid hấp thu nhanh và hoàn toàn theo đường tiêu hóa. Sau khi uống liều 5 mg/kg thể trọng được 1 - 2 giờ thì đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh là 3 - 5 microgam/ml. 10% - 15% thuốc được gắn vào protein huyết tương. Thức ăn làm chậm hấp thu và giảm sinh khả dụng isoniazid.

Isoniazid phân bố vào tất cả các cơ quan, các mô và dịch cơ thể. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bình thường chỉ bằng 20% nồng độ thuốc ở trong huyết tương, nhưng trong viêm màng não nồng độ này tăng lên 65 - 90%. Nồng độ thuốc đạt được trong màng phổi bằng 45% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Thuốc thấm được vào hang lao, dễ dàng qua nhau thai và vào thai nhi.

Isoniazid chuyển hóa ở gan bằng phản ứng acetyl hóa, chủ yếu tạo thành acetylisoniazid và acid isonicotinic và được đào thải qua nước tiểu. Các chất chuyển hóa khác của thuốc (isonicotinyl glycin, isonicotinyl hydrazon, N-methylisoniazid) chỉ có ít trong nước tiểu. Thời gian bán thải của isoniazid ở người bệnh có chức năng gan thận bình thường là từ 1 - 4 giờ phụ thuộc vào loại người chuyển hóa thuốc nhanh hoặc chậm và kéo dài hơn ở người bệnh suy giảm chức năng gan hoặc suy thận nặng. Hiệu quả điều trị của isoniazid không khác nhau giữa các nhóm chuyển hóa nhanh và chậm, nếu isoniazid được dùng hàng ngày hoặc 2 - 3 lần trong tuần. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị sẽ giảm ở nhóm người bệnh chuyển hóa isoniazid nhanh nếu chỉ dùng isoniazid 1 lần trong tuần.

Khi chức năng thận giảm, thải trừ isoniazid chỉ hơi chậm lại, nhưng điều này lại ảnh hưởng nhiều đến nhóm người bệnh chuyển hóa chậm. Vì vậy, nếu người bệnh suy thận nặng, đặc biệt có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút mà người bệnh này lại thuộc loại chuyển hóa chậm thì nhất thiết phải giảm liều.

Khoảng 75 - 95% thuốc thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Một lượng nhỏ thải qua phân. Thuốc có thể được loại khỏi máu bằng thẩm phân thận nhân tạo hay thẩm phân màng bụng.

Quy cách đóng gói:

Chai 100 viên. Hộp 1 chai.

Điều kiện bảo quản:

Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không sử dụng thuốc hết hạn dùng.

Tiêu chuẩn chất lượng: DĐVN

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA - DƯỢC PHẨM MEKOPHAR

Số 297/5 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Tp. Hồ Chí Minh.



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Nguyễn Ngọc Anh

Ngày 02 tháng 11 năm 2018

Tổng Giám Đốc



DS. Huỳnh Thị Lan