

Rx

MAXXHEPA® URSO 200

Acid ursodeoxycholic 200 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em

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

1. Thành phần: Mỗi viên nang mềm chứa:

Thành phần hoạt chất:

Acid ursodeoxycholic (UDCA) 200 mg

Thành phần tá dược:

Soybean oil, White beeswax, Lecithin, Butylated hydroxytoluene, Gelatin, Sorbitol, Glycerin, Methylparaben, Propylparaben, Ethyl vanillin, Titanium dioxide, Sunset yellow, Allura red, Brilliant blue, Nước tinh khiết.

2. Mô tả sản phẩm: Viên nang mềm hình thuôn dài, màu nâu đỏ, bên trong chứa hỗn hợp thuốc màu trắng đục.

3. Quy cách đóng gói: Vi nhôm - PVC, vi 10 viên nang mềm. Hộp 1 vi/túi nhôm, 3 vi/túi nhôm, hoặc 10 vi/túi nhôm.

4. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

5. Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

6. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

7. Tính chất

Dược lực học

Mã ATC: A05AA02

Cơ chế tác dụng

Acid ursodeoxycholic (UDCA) có tác dụng làm tan từ từ sỏi mật cholesterol bằng cách phân tán cholesterol và tạo thành tinh thể lỏng.

Theo như thông tin được biết đến hiện tại, tác động của UDCA trong các bệnh về gan và tắc nghẽn đường mật có thể dựa trên sự trao đổi các acid mật thân dầu, chất có tính tẩy và độc, chống lại UDCA thân nước, bảo vệ tế bào và không độc, cũng như về việc cải thiện khả năng tiết của tế bào gan và các quy trình điều hòa miễn dịch.

Ảnh hưởng dược lực học

UDCA hiện diện với lượng nhỏ trong mật của người.

Sau khi uống, UDCA ức chế sự hấp thu cholesterol trong ruột, do đó làm giảm tiết cholesterol ở mật và làm giảm trạng thái bão hòa của cholesterol trong mật.

Xơ nang

Từ các báo cáo lâm sàng dài hạn trên 10 năm khi điều trị cho các bệnh nhi bị rối loạn gan mật liên quan đến xơ nang. Đã có bằng chứng cho thấy việc điều trị bằng UDCA có thể làm giảm sự tăng sinh đường ống dẫn mật, ngăn chặn sự tiến triển của tổn thương mô học và thậm chí đảo ngược sự thay đổi gan - mật nếu các rối loạn gan mật liên quan đến xơ nang được xử trí ở giai đoạn sớm. UDCA nên được bắt đầu sử dụng ngay sau khi được chẩn đoán để làm tăng hiệu quả của thuốc.

Dược động học

Hấp thu: UDCA bình thường chiếm một phần nhỏ trong tổng lượng acid mật ở người (khoảng 5%). Sau khi uống, phần lớn các UDCA được hấp thu bởi sự khuếch tán thụ động và sự hấp thu này là không hoàn toàn.

Phân bố: ở những người khỏe mạnh, tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương là 96 - 98% UDCA (không liên hợp). Chưa có thông tin về sự gắn kết của UDCA liên hợp với protein huyết tương ở những người khỏe mạnh hay bệnh nhân xơ gan mật nguyên phát. Tuy nhiên, vì hiệu quả của UDCA liên quan đến nồng độ của nó trong mật hơn là trong huyết tương, nồng độ trong huyết thanh không phải là yếu tố biểu thị của sinh khả dụng về mặt lâm sàng. Thê tích phân bố chưa được xác định, nhưng được cho là thấp do thuốc được phân bố chủ yếu ở mật và ruột non. Trong mật, nồng độ đỉnh của UDCA đạt được trong 1-3 giờ.

Chuyển hóa: sau khi được hấp thu, khoảng 70% UDCA được gan tiết ra khi không bị bệnh gan. Điều này dẫn đến nồng độ trong máu tuần hoàn thấp. Khi bệnh gan trở nặng, mức độ gan tiết ra giảm. Trong gan, UDCA liên hợp với glycine hoặc taurine, sau đó được bài tiết vào mật. Các chất liên hợp này của UDCA được hấp thu ở ruột non theo các cơ chế thụ động và chủ động. Các chất liên hợp này cũng có thể được tách ra ở hồi tràng bởi các enzym trong ruột, dẫn đến sự hình thành UDCA tự do, chất này có thể được tái hấp thu và liên hợp lại trong gan. UDCA không hấp thu đi vào đại tràng nơi hầu như được khử 7-OH thành acid lithocholic. Một phần UDCA được chuyển thành dạng đồng phân lập thể chenodiol/chenodeoxycholic acid (CDCA) thông qua trung gian 7-oxo. Chenodiol cũng được khử 7-OH thành acid lithocholic. Các chất chuyển hóa này kém hòa tan và được bài tiết trong phân. Một phần nhỏ acid lithocholic được tái hấp thu, liên hợp với glycin hoặc taurin ở trong gan và được gắn gốc sulfat ở vị trí thứ 3. Liên hợp acid lithocholic sulfat hóa tạo ra được bài tiết vào mật và sau đó đào thải trong

phân.

Bài tiết: UDCA đào thải chủ yếu qua phân. Khi điều trị, sự bài tiết qua nước tiểu tăng lên, nhưng vẫn ít hơn 1%, ngoại trừ trong bệnh gan ứ mật nghiêm trọng. Thời gian bán thải sinh học, thu được bằng cách gắn đồng vị phóng xạ khi dùng UDCA uống là 3,5-5,8 ngày do ảnh hưởng của chu trình gan-ruột của UDCA trong cơ thể.

8. Chỉ định

MAXXHEPA® URSO 200 được chỉ định trong:

- Điều trị xơ gan do mật nguyên phát.
- Làm tan sỏi túi mật cholesterol không cản quang ở những bệnh nhân có hoạt động chức năng túi mật.
- Điều trị rối loạn gan mật kèm bệnh xơ nang ở trẻ em từ 6-18 tuổi.

9. Liều dùng – cách dùng

Không có giới hạn về tuổi khi dùng MAXXHEPA® URSO 200 trong điều trị xơ gan do mật nguyên phát (PBC) và làm tan sỏi túi mật không cản quang. Đối với bệnh nhân có cân nặng dưới 47 kg hoặc bệnh nhân không thể nuốt viên nang mềm MAXXHEPA® URSO 200 thì có thể dùng dạng hỗn dịch UDCA.

Liều khuyến cáo hằng ngày theo các chỉ định khác nhau:

- **Điều trị xơ gan do mật nguyên phát (PBC)**

Liều hằng ngày phụ thuộc vào cân nặng của cơ thể, và dao động từ 3 đến 7 viên (14 ± 2 mg UDCA/ kg).

Trong 3 tháng đầu điều trị, MAXXHEPA® URSO 200 nên được chia thành nhiều lần trong ngày.

Để cải thiện chức năng gan, nên uống 1 lần trong ngày vào buổi tối.

Cân nặng (kg)	Liều hằng ngày (mg/kg)	MAXXHEPA® URSO 200			
		Liều dùng trong 3 tháng đầu			Sau đó
		Sáng	Trưa	Tối	
47-62	12-16	1	1	1	3
63-78	13-16	1	1	2	4
79-93	13-16	1	2	2	5
94-109	14-16	2	2	2	6
> 110		2	2	3	7

MAXXHEPA® URSO 200 nên nuốt nguyên viên với nước. Cần uống thuốc đúng theo lịch trình.

Việc dùng MAXXHEPA® URSO 200 để điều trị PBC có thể phải kéo dài vô thời hạn.

- **Làm tan sỏi túi mật**

Người lớn và người cao tuổi: liều thường dùng là 8-12 mg/kg/ngày dùng một lần vào buổi tối

Thời gian điều trị làm tan sỏi mật từ 6 -24 tháng phụ thuộc vào kích thước và thành phần của sỏi.

Theo dõi hình chụp hay kết quả siêu âm túi mật mỗi 6 tháng đến khi sỏi mật biến mất.

Điều trị nên được tiếp tục cho đến khi kết quả hình chụp và/ hoặc kết quả siêu âm túi mật trong 2 lần cách nhau 4 – 12 tuần không thấy sỏi mật. Bởi vì những kỹ thuật này không đáng tin cậy đối với các sỏi có đường kính < 2mm. Khả năng tái phát sỏi mật sau khi hòa tan bằng cách điều trị với acid mật ước tính lên tới 50% trong 5 năm. Hiệu quả của UDCA trong việc điều trị sỏi mật cản quang hoặc sỏi cản quang một phần chưa được kiểm tra, nhưng các sỏi này thường ít tan hơn các sỏi không cản quang. Các loại sỏi không cholesterol chiếm tới 10-15% trong các loại sỏi không cản quang và có thể không được hòa tan bởi các acid mật.

Người lớn tuổi: không có bằng chứng gợi ý cần thay đổi liều cho người lớn nhưng cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân lớn tuổi.

Trẻ em: sỏi túi mật giàu cholesterol và xơ gan do mật nguyên phát rất hiếm gặp ở trẻ em, nhưng khi phát hiện bệnh, liều dùng nên tính theo trọng lượng cơ thể. Không có dữ liệu đầy đủ về hiệu quả và tính an toàn đối với trẻ em.

- **Điều trị rối loạn gan mật kèm bệnh xơ nang ở trẻ em từ 6-18 tuổi.**

Liều dùng khuyến cáo của UDCA là 20 mg/kg/ngày, chia làm 2-3 lần, khi cần thiết có thể tăng lên đến 30 mg/kg mỗi ngày.

Cân nặng (kg)	Liều hằng ngày (mg/kg)	MAXXHEPA® URSO 200		
		Sáng	Trưa	Tối
20-29	17-25	1	--	1
30-39	19-25	1	1	1
40-49	20-25	1	1	2
50-59	21-25	1	2	2
60-69	22-25	2	2	2
70-79	22-25	2	2	3
80-89	22-25	2	3	3
90-99	23-25	3	3	3
100-109	23-25	3	3	4
> 110		3	4	4

10. Chống chỉ định

Không nên dùng MAXXHEPA® URSO 200 cho các bệnh nhân có:

- Quá mẫn với acid mật hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Viêm túi mật hoặc đường mật cấp tính.
- Tắc ống mật (tắc ống mật chủ hoặc ống túi mật).
- Con đau quận mật thường xuyên.
- Sỏi mật vôi hóa cản quang.
- Co thắt túi mật suy giảm, túi mật không hoạt động chức năng.
- Bệnh viêm ruột.
- Các tình trạng bệnh gan và ruột cản trở sự quay trở lại tuần hoàn gan-ruột của các acid mật: ứ mật ngoài gan, ứ mật trong gan, bệnh gan cấp tính, mạn tính hay nặng, đang bị loét tá tràng, đang bị loét dạ dày.

Khi được dùng trong rối loạn gan mật kèm bệnh xơ nang ở trẻ em từ 6-18 tuổi:

- Phẫu thuật nối thông đường mật-ruột không thành công hay không hồi phục dòng mật ở trẻ em bị teo đường mật.

11. Cảnh báo và thận trọng

- **Theo dõi bệnh nhân:** xét nghiệm chức năng gan huyết thanh [γ -glutamyl transferase (γ -GT), phosphatase kiềm, aspartat transaminase (AST), alanin transaminase (ALT)] và nồng độ bilirubin nên được theo dõi mỗi tháng trong ba tháng sau khi bắt đầu điều trị, và mỗi sáu tháng sau đó. Theo dõi tiếp từng đợt để phát hiện sớm khả năng suy giảm chức năng gan, đặc biệt ở những bệnh nhân xơ gan do mật nguyên phát giai đoạn tiến triển. Nồng độ huyết thanh của các chỉ số này thường giảm nhanh chóng. Cải thiện các xét nghiệm chức năng gan huyết thanh (ví dụ như AST, ALT) không luôn luôn tương quan với cải thiện tình trạng bệnh. Đối với những bệnh nhân có tiền sử đáp ứng sinh hóa đủ với điều trị, nên xem xét ngưng dùng UDCA khi các xét nghiệm chức năng gan huyết thanh tăng lên mức đáng kể về mặt lâm sàng.

Khi dùng để điều trị xơ gan do mật nguyên phát giai đoạn tiến triển (PBC):

- Xơ gan mất bù được nhận thấy trong rất hiếm trường hợp, tình trạng này giảm bớt một phần sau khi ngưng điều trị.
- Ở bệnh nhân bị xơ gan do mật nguyên phát, rất hiếm các trường hợp triệu chứng lâm sàng có thể xấu đi lúc bắt đầu điều trị, ví dụ ngứa có thể tăng. Trong trường hợp này liều dùng nên giảm xuống còn 200 mg mỗi ngày và sau đó tăng dần đến liều khuyến cáo được mô tả trong bảng 2.
- Nếu bị tiêu chảy, phải giảm liều và trong trường hợp tiêu chảy kéo dài, nên ngưng điều trị.

Khi dùng để làm tan sỏi túi mật:

- Nên thăm khám túi mật (chụp túi mật uống thuốc cản quang) với hình ảnh tổng quát và hình ảnh bị tắc ở tư thế đứng và nằm ngửa (kiểm tra qua siêu âm) 6-10 tháng sau khi bắt đầu điều trị để đánh giá tiến triển liệu pháp điều trị và phát hiện kịp thời bất kỳ tình trạng vôi hóa sỏi túi mật nào, tùy thuộc vào kích thước sỏi.
- Nếu không thể nhìn thấy túi mật trên phim X-quang, hoặc trong trường hợp sỏi túi mật bị vôi hóa, co thắt túi mật suy giảm hoặc cơn đau quận mật thường xuyên, không nên dùng MAXXHEPA® URSO 200.
- Bệnh nhân nữ dùng MAXXHEPA® URSO 200 để làm tan sỏi túi mật nên dùng một phương pháp ngừa thai không phải hormon hiệu quả, bởi vì các thuốc ngừa thai dạng hormon có thể làm tăng sỏi mật.

Các đối tượng đặc biệt

- **Bệnh nhi:** tính an toàn và hiệu quả của UDCA trên trẻ em chưa được xác nhận.
- **Bệnh nhân lớn tuổi:** các nghiên cứu phù hợp với UDCA hiện chưa được thực hiện trong nhóm bệnh nhân lớn tuổi. Tuy nhiên, các vấn đề riêng biệt ở người lớn tuổi sẽ hạn chế việc sử dụng hay lợi ích của UDCA ở người lớn tuổi không được mong đợi.
- **Gan/mật/tụy:** bệnh nhân bị xuất huyết do giãn tĩnh mạch, bệnh não gan, cổ trướng, hoặc cần ghép gan khẩn cấp, cần được điều trị đặc hiệu thích hợp. Cần thận trọng khi sử dụng UDCA trong trường hợp tắc mật một phần do nguyên nhân ngoài gan.

Tá dược

- Thuốc có chứa soybean oil. Bệnh nhân bị dị ứng với đậu phộng hay đậu nành thì không nên dùng thuốc này.
- Thuốc có chứa sorbitol. Bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp fructose thì không nên dùng thuốc này.
- Thuốc có chứa methylparaben, propylparaben, sunset yellow, allura red, brilliant blue có thể gây phản ứng dị ứng.

12. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng UDCA trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên sinh sản trong giai đoạn đầu của thai nghén. UDCA không được sử dụng trong thời gian mang thai trừ khi cần thiết.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ chỉ nên được điều trị với thuốc này nếu họ có sử dụng biện pháp tránh thai đáng tin cậy: Các thuốc tránh thai không phải hormon hoặc thuốc ngừa thai đường uống có hàm lượng estrogen thấp thì được khuyến cáo. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân dùng UDCA để làm tan sỏi mật, nên sử dụng thuốc ngừa thai không hormon, vì thuốc ngừa thai dạng hormon có thể làm tăng sỏi mật.

Cần phải loại trừ khả năng mang thai trước khi bắt đầu điều trị.

13. Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Vẫn chưa biết liệu UDCA có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do vậy, không nên dùng MAXXHEPA® URSO 200 cho phụ nữ cho con bú.

14. Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc

UDCA không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

15. Tương tác thuốc

Các chất gắn kết acid mật (cholestyramine và colestipol), thuốc kháng acid chứa nhôm có thể cản trở hoạt động của UDCA bằng cách làm giảm sự hấp thu của nó.

Than hoạt có thể làm giảm sự hấp thu UDCA.

UDCA có thể làm tăng hấp thu ciclosporin và tăng nồng độ ciclosporin trong huyết thanh. Vì vậy, bác sĩ nên kiểm tra nồng độ ciclosporin và điều chỉnh liều nếu cần.

UDCA có thể làm giảm hấp thu ciprofloxacin.

UDCA đã cho thấy có thể làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) của thuốc đối vận calci nitrendipine.

Người ta khuyến cáo rằng không nên kê toa đồng thời với các thuốc làm tăng thải cholesterol qua mật, như các nội tiết tố tạo estrogen, thuốc ngừa thai uống và một số thuốc hạ cholesterol trong máu.

Một nghiên cứu lâm sàng trên các tình nguyện viên khỏe mạnh khi sử dụng đồng thời UDCA (500 mg/ngày) và rosuvastatin (20 mg/ngày) sẽ làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương. Sự liên quan lâm sàng của sự tương tác này và thậm chí những tương tác liên quan đến các statin khác không được biết.

16. Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ở liều khuyến cáo, UDCA được dung nạp tốt và tác dụng không mong muốn không đáng kể.

Thường gặp (ADR \geq 1/100)

Rối loạn tiêu hóa: phân nhão hoặc tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Rất hiếm (ADR < 1/10 000)

Rối loạn tiêu hóa: đau vùng bụng trên bên phải trầm trọng, táo bón.

Rối loạn gan mật: calci hóa sỏi mật, xơ gan mất bù.

Rối loạn da và mô dưới da: nổi mề đay, ngứa, phát ban da.

17. Quá liều và cách xử trí

Tiêu chảy có thể xảy ra trong trường hợp quá liều. Nhìn chung, những triệu chứng khác khi quá liều thường ít xảy ra vì sự hấp thu UDCA giảm khi tăng liều và do đó phần nhiều hơn sẽ được bài tiết qua phân.

Các biện pháp đặc hiệu là không cần thiết và nên điều trị triệu chứng tiêu chảy bằng phục hồi cân bằng nước và điện giải.