



INDOLINAZY 150

1. Tên thuốc: Indolinazy 150

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc chỉ được dùng theo đơn thuốc

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến của bác sĩ

Không dùng khi thuốc đã hết hạn sử dụng, viên thuốc bị vỡ, biến màu...

3. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần dược chất: Acid ursodeoxycholic 150mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột ngô, povidon K30, natri starch glycolat, magnesi stearat, Opadry white (hypromellose, talc, titan dioxit), oxyd sắt đỏ..... vừa đủ 1 viên.

4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim hình trụ, hai mặt lõm màu hồng, cạnh và thành viên lành lặn.

5. Chỉ định:

- Hòa tan sỏi cholesterol ở bệnh nhân:
 - Có một hoặc nhiều sỏi mật cản quang tia X (âm tính với tia X), tốt nhất là có đường kính không quá 2 cm, trong túi mật hoạt động tốt;
 - Từ chối phẫu thuật hoặc không chỉ định can thiệp phẫu thuật;
 - Có lượng cholesterol quá bão hòa đã được chứng minh bằng phân tích hóa học được tạo ra từ sự dẫn lưu của tá tràng.
- Viêm đường mật nguyên phát.
- Rối loạn chức năng gan mật liên quan đến bệnh xơ nang ở trẻ em từ 6 tuổi đến 18 tuổi.

6. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Liều dùng:

Liều lượng nên được tính toán dựa trên khối lượng cơ thể của bệnh nhân. Liều lượng tính toán nên được làm tròn đến số viên gần nhất.

Hòa tan sỏi cholesterol

Liều thông thường: 8 đến 10 mg/kg/ngày, tương ứng với 4 đến 6 viên 150 mg hoặc 2 đến 3 viên 300 mg hoặc 2 viên 450 mg. Liều hàng ngày có thể được dùng 2 hoặc 3 lần sau bữa ăn: 2 viên luôn luôn được uống sau bữa ăn tối.

Ngoài ra, có thể chọn 1 liều duy nhất vào buổi tối (ví dụ: bệnh nhân 60 kg, 2 viên 300 mg vào buổi tối). Tốt nhất, nên dùng liều duy nhất này 1 giờ trước khi đi ngủ và $\pm$ 2 giờ sau bữa ăn tối với một ly sữa hoặc một bữa ăn nhẹ nhỏ.

Thời gian điều trị để hòa tan sỏi mật phụ thuộc vào kích thước của sỏi, nhưng thường không ngắn hơn 3 đến 4 tháng. Để đánh giá chính xác kết quả điều trị, cần xác định chính xác kích thước của sỏi khi bắt đầu điều trị và kiểm tra thường xuyên, ví dụ 6 tháng một lần, bằng phương pháp chụp X-quang tương phản và /hoặc siêu âm.

Ở những bệnh nhân sau 6 tháng điều trị với liều chỉ định, sỏi không giảm kích thước, nên xác định chỉ số lithogenic trong mật bằng phương pháp dẫn lưu tá tràng. Khi mật có chỉ số $> 1,0$, không chắc có thể thu được kết quả thuận lợi và tốt hơn là xem xét một phương pháp điều trị sỏi mật khác.

Điều trị nên được tiếp tục trong 3 đến 4 tháng sau khi kiểm tra bằng siêu âm để đảm bảo rằng sỏi mật đã tan hoàn toàn. Việc gián đoạn điều trị trong 3 đến 4 tuần dẫn đến mật trở lại quá bão hòa và kéo dài thời gian điều trị. Việc gián đoạn điều trị sau khi làm tan sỏi mật có thể dẫn đến tái phát.

Viêm đường mật nguyên phát

Liều lượng acid ursodeoxycholic trong viêm đường mật nguyên phát (giai đoạn I-III), lên tới 12-15 mg/kg/ngày, tương đương với 4-8 viên 150 mg, 2-4 viên 300 mg, chia làm 2-3 lần trong ngày, hoặc với hai viên 450 mg, chia làm 2 lần trong ngày.

Liều lượng của acid ursodeoxycholic trong viêm đường mật nguyên phát giai đoạn IV có tăng hàm lượng bilirubin huyết thanh ($> 40 \mu\text{g/l}$) chỉ bằng một nửa liều bình thường (6 đến 8 mg/kg/ngày)). Sau đó, chức năng gan nên được theo dõi chặt chẽ trong vài tuần (2 tuần/lần trong 6 tuần). Nếu chức năng gan không bị suy giảm (AF, ALT (SGPT), AST (SGOT), γ -GT, bilirubin) và không có hiện tượng ngứa tăng lên, có thể tăng liều đến mức bình thường. Hơn nữa, chức năng gan sau đó phải được theo dõi chặt chẽ trong vài tuần. Nếu chức năng gan không bị suy giảm nữa, bệnh nhân có thể được dùng liều bình thường trong một thời gian dài.

Ở những bệnh nhân bị viêm đường mật tiên phát giai đoạn IV không tăng bilirubin huyết thanh, dùng liều khởi đầu thông thường. Việc kiểm soát chức năng gan nên được thực hiện.

Việc điều trị viêm đường mật nguyên phát nên được đánh giá thường xuyên trên cơ sở các giá trị xét nghiệm gan và kết quả lâm sàng.

Xơ nang ở trẻ từ 6 tuổi đến 18 tuổi

Điều trị bệnh gan mật do xơ nang 20 mg/kg/ngày chia làm 2 đến 3 lần. Nếu cần, tăng lên 30 mg/kg/ngày. Điều này tương ứng với 4 - 10 viên 150 mg, 2-5 viên 300 mg hoặc 2-3 viên 450 mg, chia 1 hoặc 2 lần trong ngày.

7. Chống chỉ định:

Viên nén acid ursodeoxycholic chống chỉ định ở những bệnh nhân:

- Viêm túi mật hoặc ống dẫn mật cấp tính.
- Tắc đường mật (tắc ống mật chủ hoặc ống túi mật).
- Thường xuyên có những cơn đau quặn mật.
- Sỏi mật vôi hóa cản quang.
- Suy giảm khả năng co bóp của túi mật.
- Quá mẫn cảm với acid mật hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

- Loét dạ dày - tá tràng;
- Phẫu thuật nối mật - ruột thất bại hoặc không hồi phục lưu thông đường mật tốt ở trẻ em bị hẹp đường mật.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Khi sử dụng acid ursodeoxycholic cần có sự theo dõi chặt chẽ của nhân viên y tế..

Trong ba tháng đầu điều trị, các thông số chức năng gan AST (SGOT), ALT (SGPT) và γ -GT nên được theo dõi 4 tuần một lần, sau đó 3 tháng một lần. Ngoài việc cho phép đánh giá đáp ứng điều trị ở những bệnh nhân viêm đường mật nguyên phát, việc theo dõi này cũng sẽ cho phép phát hiện sớm nguy cơ suy gan, đặc biệt ở những bệnh nhân bị viêm đường mật nguyên phát tiến triển.

Khi sử dụng thuốc để hòa tan sỏi mật:

Để có thể đánh giá tiến trình điều trị và phát hiện kịp thời khả năng vôi hóa của sỏi, túi mật, tùy thuộc vào kích thước của sỏi, nên chụp X-quang túi mật hoặc siêu âm ở tư thế đứng và nằm ngửa ở tháng thứ 6 đến 10 sau khi bắt đầu điều trị.

Nếu không thể nhìn thấy túi mật bằng X-quang, hoặc trong trường hợp sỏi mật bị vôi hóa, khả năng co bóp của túi mật bị suy giảm hoặc thường xuyên bị các cơn đau quặn mật, nên ngừng điều trị bằng acid ursodeoxycholic.

Khi sử dụng thuốc để điều trị viêm đường mật nguyên phát tiến triển :

Rất hiếm trường hợp xơ gan mất bù được ghi nhận, trong đó thường xảy ra do việc gián đoạn điều trị. Ở những bệnh nhân mắc viêm đường mật nguyên phát, các triệu chứng lâm sàng có thể xấu đi trong một số ít trường hợp khi bắt đầu điều trị, ví dụ như ngứa có thể tăng lên. Trong trường hợp này, có thể giảm liều và sau đó nên tăng dần đến liều khuyến cáo.

Nếu bị tiêu chảy, cần giảm liều nhưng nếu tiêu chảy kéo dài, cần ngừng điều trị.

Bệnh nhân nữ sử dụng acid ursodeoxycholic để làm tan sỏi mật phải sử dụng biện pháp tránh thai không hormon, vì biện pháp tránh thai hormon có thể gia tăng sỏi mật.

Không nên sử dụng cho bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp Lactase, rối loạn hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có thai

Không có hoặc có ít dữ liệu về việc sử dụng acid ursodeoxycholic ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản trong giai đoạn đầu thai kỳ.

Acid ursodeoxycholic không được sử dụng trong thời kỳ mang thai, trừ khi thật cần thiết.

Phụ nữ trong thời kỳ sinh đẻ

Phụ nữ trong thời kỳ sinh đẻ chỉ nên được điều trị bằng acid ursodeoxycholic khi đang sử dụng biện pháp tránh thai đáng tin cậy: khuyến cáo sử dụng thuốc tránh thai không hormon hoặc thuốc tránh thai đường uống với hàm lượng estrogen thấp. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân dùng acid ursodeoxycholic để làm tan sỏi mật, nên sử dụng biện pháp tránh thai không hormon, vì thuốc tránh thai hormon có thể làm tăng sỏi mật.

Phải xác định không mang thai trước khi bắt đầu điều trị.

Phụ nữ cho con bú

Theo một số trường hợp được ghi nhận về phụ nữ cho con bú, nồng độ acid ursodeoxycholic trong sữa rất thấp và có thể không có phản ứng bất lợi nào xảy ra ở trẻ bú mẹ.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng của acid ursodeoxycholic đối với khả năng sinh sản. Dữ liệu của con người về điều trị sinh sản bằng acid ursodeoxycholic không có sẵn.

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

Acid ursodeoxycholic không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

- Không nên sử dụng acid ursodeoxycholic đồng thời với colestyramin, colestipol hoặc thuốc kháng acid chứa nhôm hydroxid và/hoặc smectit (nhôm oxyd), vì các chất này liên kết với acid ursodeoxycholic trong ruột và do đó ức chế sự hấp thu và giảm hiệu quả của acid ursodeoxycholic. Nếu cần thiết sử dụng một loại thuốc như vậy, thì phải dùng ít nhất 2 giờ trước hoặc sau acid ursodeoxycholic.
- Acid ursodeoxycholic có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu ciclosporin từ ruột. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng ciclosporin, nên theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu và điều chỉnh liều ciclosporin nếu cần.
- Trong một số trường hợp đặc biệt, acid ursodeoxycholic có thể làm giảm sự hấp thu của ciprofloxacin.
- Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời acid ursodeoxycholic (500 mg/ngày) và rosuvastatin (20 mg/ngày) dẫn đến nồng độ rosuvastatin trong huyết tương tăng nhẹ. Mỗi liên quan lâm sàng của tương tác này, cũng như với các statin khác, chưa được biết.
- Acid ursodeoxycholic đã được chứng minh là làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) của chất đối kháng calci nitrendipin ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Nên giám sát chặt chẽ việc sử dụng đồng thời nitrendipin và acid ursodeoxycholic. Có thể cần tăng liều nitrendipin. Tương tác làm giảm hiệu quả điều trị của dapson cũng đã được báo cáo. Những quan sát này, cùng với những phát hiện trong ống nghiệm, có thể là dấu hiệu cho thấy acid ursodeoxycholic có thể tạo ra enzym cytochrom P450 3A. Tuy nhiên, cảm ứng enzym đã không được quan sát thấy trong một nghiên cứu tương tác với budesonid, là chất nền cytochrom P450 3A.
- Oestrogen và các chất hạ cholesterol trong máu như clofibrat làm tăng bài tiết cholesterol ở gan và do đó có thể tạo ra sỏi mật; đó là tác dụng ngược của acid ursodeoxycholic được sử dụng để hòa tan sỏi mật.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các phản ứng bất lợi sau đây được phân chia theo tần suất:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$);

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$);

Ít gặp $1/1.000$ đến $< 1/100$);

Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$);

Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$);

Cơ quan	Tần suất	Phản ứng bất lợi
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Tiêu chảy, phân nhão
	Rất hiếm gặp	Đau bụng trên bên phải nghiêm trọng
Rối loạn gan mật	Rất hiếm gặp	Vôi hóa sỏi mật
	Rất hiếm gặp	Xơ gan mất bù
Rối loạn da và dưới da	Rất hiếm gặp	Mề đay

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

13. Quá liều và cách xử trí:

Trong trường hợp quá liều, tiêu chảy có thể xảy ra. Thông thường, các triệu chứng quá liều khác khó xảy ra, vì sự hấp thu acid ursodeoxycholic giảm khi tăng liều và do đó được bài tiết qua phân nhiều hơn.

Cách xử trí quá liều:

Nếu bị tiêu chảy, nên giảm liều và ngừng điều trị trong trường hợp tiêu chảy kéo dài.

Không cần biện pháp điều trị đặc hiệu và tiêu chảy nên được điều trị triệu chứng bằng cách phục hồi cân bằng nước và điện giải.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Chế phẩm acid mật

Mã ATC: A05AA02

Acid mật là một trong những thành phần quan trọng nhất của mật và đóng vai trò kích thích bài tiết mật. Acid mật cũng rất quan trọng để giữ cho cholesterol trong mật ở dạng dung dịch. Ở người khỏe mạnh, tỷ lệ giữa nồng độ cholesterol và acid mật trong mật sao cho cholesterol sẽ tồn tại trong dung dịch gần như cả ngày. Trong trường hợp này, sỏi mật không thể hình thành (mật không sinh sỏi). Ở những bệnh nhân có sỏi cholesterol trong mật, tỷ lệ này bị thay đổi và mật quá bão hòa với cholesterol (mật sinh sỏi). Điều này có thể gây kết tủa các tinh thể cholesterol và hình thành sỏi mật sau một thời gian.

Acid ursodeoxycholic chuyển mật sinh sỏi thành mật không sinh sỏi và dần dần hòa tan sỏi mật cholesterol.

Các nghiên cứu về tác dụng của acid ursodeoxycholic đối với tình trạng ứ mật ở bệnh nhân bị suy giảm dẫn lưu mật và các triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân viêm đường mật nguyên phát và xơ nang đã chỉ ra rằng các triệu chứng ứ mật (được đo bằng giá trị tăng của phosphatase kiềm, gamma-GT và bilirubin) và tình trạng ngứa giảm nhanh chóng, đồng thời tình trạng mệt mỏi cũng giảm ở phần lớn bệnh nhân. Hơn nữa, các nghiên cứu dường như chỉ ra acid ursodeoxycholic có lợi ích lớn hơn nguy cơ ở trẻ em và bệnh nhân xơ nang trưởng thành trẻ tuổi bị rối loạn gan mật từ nhẹ đến trung bình.

Trẻ em: xơ gan

Từ các báo cáo lâm sàng, kinh nghiệm lâu dài từ 10 năm trở lên đã thu được với liệu pháp acid ursodeoxycholic ở bệnh nhi mắc chứng rối loạn gan mật liên quan đến xơ nang (CFAHD). Có bằng chứng cho thấy việc điều trị bằng acid ursodeoxycholic có thể ức chế sự tăng sinh của ống mật, ngăn chặn sự tiến triển của tổn thương mô học ở giai đoạn đầu của CFAHD. Nên bắt đầu điều trị bằng acid ursodeoxycholic ngay khi có chẩn đoán CFAHD để tối ưu hóa hiệu quả điều trị.

15. Đặc tính dược động học:

Khoảng 90% liều điều trị của acid ursodeoxycholic được hấp thu nhanh chóng ở ruột non sau khi uống. Sau khi hấp thu, acid ursodeoxycholic được chuyển hóa bước một ở gan, nó được kết hợp với glycin hoặc taurin và sau đó được bài tiết vào ống dẫn mật. Chỉ một phần nhỏ acid ursodeoxycholic được tìm thấy trong hệ tuần hoàn. Nó được bài tiết qua thận. Ngoại trừ phản ứng liên hợp, acid ursodeoxycholic không được chuyển hóa. Acid ursodeoxycholic không được hấp thu đi vào tá tràng, nơi nó chủ yếu được 7-dehydroxyl hóa thành acid lithocholic. Acid ursodeoxycholic, acid 7-keto-lithocholic và acid lithocholic hòa tan kém trong nước, vì vậy phần lớn được bài tiết qua mật vào phân. Acid ursodeoxycholic đã tái hấp thu được liên hợp lại bởi gan; 80% acid lithocholic hình thành trong tá tràng được bài tiết qua phân, 20% còn lại được sulfat hóa ở gan thành dạng liên hợp lithocholic không hòa tan sau khi hấp thu, được bài tiết qua mật và phân.

Acid 7-keto-lithocholic đã tái hấp thu được khử thành acid chenodeoxycholic trong gan.

Acid lithocholic có thể gây tổn thương gan do ứ mật, khi gan không thể sulfat hóa acid lithocholic. Mặc dù giảm khả năng sulfat hóa acid lithocholic trong gan ở một số bệnh nhân, nhưng hiện tại không có bằng chứng lâm sàng nào cho thấy tổn thương gan do ứ mật có thể liên quan đến liệu pháp sử dụng acid ursodeoxycholic.

Sau khi dùng liều lặp lại, nồng độ acid ursodeoxycholic trong mật đạt đến "trạng thái ổn định" sau khoảng 3 tuần: tuy nhiên, tổng nồng độ của acid ursodeoxycholic không bao giờ cao hơn khoảng 60% tổng nồng độ acid mật trong mật.

Sau khi ngừng điều trị bằng acid ursodeoxycholic, nồng độ acid ursodeoxycholic trong mật giảm nhanh chóng sau 1 tuần xuống còn 5-10 % nồng độ "trạng thái ổn định".

Thời gian bán thải của acid ursodeoxycholic là khoảng 3,5 đến 5,8 ngày.

16. Quy cách đóng gói:

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

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

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Bảo quản: Bao bì kín, nơi khô, dưới 30°C

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I - Pharbaco

160 Tôn Đức Thắng - Hàng Bột - Đống Đa - Hà Nội

Điện thoại: 024 - 38454561; 024 - 38454562 Fax: 024 - 38237460

PHARBACO

Sản xuất tại: Thạch Lỗi - Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội

