

Viên nén
Rx **INORZAS**
Triclabendazole 250 mg

Khuyến cáo:

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- Để xa tầm tay trẻ em
- Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc
- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất: Triclabendazole.....250 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, Maize starch (Corn starch), Colloidal silicon dioxide, Oxid sắt đỏ, Hypromellose 3 cps, Magnesium stearate.

2. Dạng bào chế: Viên nén.

Mô tả: Viên nén hình oval, màu hồng, hai mặt khum, trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

3. Chỉ định:

Viên nén INORZAS được chỉ định điều trị sán lá gan ở bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên.

4. Liều dùng và cách dùng:

Nên điều chỉnh liều INORZAS theo cân nặng của bệnh nhân. Các viên thuốc được chia vạch để điều chỉnh liều lượng chính xác hơn.

Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên:

Liều khuyến cáo của INORZAS là một liều đơn 10 mg/kg ở bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên.

Ở dạng kháng với lần điều trị đầu tiên dùng một liều duy nhất 10 mg/kg, có thể dùng thêm hai liều 10 mg/kg trong khoảng thời gian từ 12 đến 24 giờ ở người lớn và thanh thiếu niên trên 15 tuổi.

Nếu không thể chia liều lượng chính xác, nên làm tròn lên liều lượng cao hơn theo từng bước 125 mg hoặc theo quyết định của bác sĩ. (Ví dụ bệnh nhân 40 kg nên uống 2 viên nguyên tức là 500 mg = 12,5 mg/kg thay vì là 10 mg/kg).

Dùng INORZAS đường uống, tốt nhất là sau bữa ăn. Có thể nuốt cả viên hoặc chia làm đôi, uống với nước hoặc nghiền nát viên trộn với cháo đặc hoặc thức ăn dạng bán rắn. Hỗn hợp thuốc nghiền với nước cháo đặc ổn định đến 4 giờ.

Trẻ em dưới 6 tuổi: An toàn và hiệu quả của thuốc cho trẻ dưới 6 tuổi chưa được thiết lập.

Người cao tuổi: Cần thận trọng lựa chọn liều lượng cho bệnh nhân cao tuổi, lưu ý đến khả năng bị giảm chức năng gan, thận hoặc tim và các bệnh kèm theo hoặc đang điều trị bằng thuốc khác.

Bệnh nhân suy gan, suy thận: Triclabendazole chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan, suy thận.

5. Chống chỉ định:

Chống chỉ định viên nén INORZAS trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với triclabendazole và/hoặc với các dẫn xuất của benzimidazole khác hoặc với bất kỳ tá dược nào trong viên nén INORZAS.
- Điều trị đồng thời với pimozone, ergotamine hoặc dihydroergotamine.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Sử dụng liệu pháp chống co thắt trong 5 đến 7 ngày sau khi điều trị có thể làm giảm đau và vàng da do loại bỏ số lượng lớn ký sinh trùng chết qua đường mật.

Suy gan hoặc mật:

Tăng nhẹ đến trung bình nồng độ của men gan trong huyết thanh (AST, ALT, phosphatase kiềm) và

bilirubin toàn phần đã được quan sát thấy thoáng qua ở một số bệnh nhân được điều trị bằng triclabendazole và ở động vật. Do đó, thuốc nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy gan hoặc mật từ trước.

Kéo dài khoảng QTc:

Triclabendazole làm kéo dài khoảng QTc. Mức độ kéo dài QTc có thể tăng lên khi tăng thời gian điều trị với triclabendazole.

Sử dụng triclabendazole đồng thời với thuốc ức chế CYP1A2 và sử dụng ở bệnh nhân suy gan có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm triclabendazole và/hoặc các chất chuyển hóa của nó, do đó, có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT.

Theo dõi điện tâm đồ (ECG) trong các trường hợp sau:

- Những bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng QTc hoặc tiền sử có các triệu chứng tương ứng với khoảng QT kéo dài.
- Mất cân bằng điện giải như hạ kali máu.
- Khi sử dụng triclabendazole ở những bệnh nhân đang dùng thuốc được biết là kéo dài khoảng QTc, thuốc ức chế CYP1A2.
- Bệnh nhân suy gan.

Nếu các dấu hiệu rối loạn nhịp tim xảy ra trong quá trình điều trị với INORZAS, hãy ngừng điều trị và theo dõi điện tâm đồ.

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

Phụ nữ có thai:

Ở phụ nữ mang thai, không có dữ liệu về các nguy cơ do sử dụng thuốc liên quan đến dị tật bẩm sinh, sảy thai hoặc các phản ứng bất lợi lên mẹ hay thai nhi.

Các nghiên cứu sinh sản ở động vật (trên chuột và thỏ) không cho thấy nguy cơ gia tăng sự bất thường của thai nhi khi tiếp xúc với triclabendazole trong quá trình tăng trưởng cơ thể với liều khoảng 0,3 đến 1,6 lần liều tối đa khuyến cáo ở con người (20 mg/kg dựa trên sự so sánh diện tích bề mặt của cơ thể).

Không rõ nguy cơ ước tính của dị tật bẩm sinh và sảy thai. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ dị tật bẩm sinh, sảy thai hoặc những phản ứng bất lợi khác.

Như một biện pháp phòng ngừa, không nên sử dụng INORZAS trừ khi thực sự cần thiết và tốt nhất tránh dùng trong 3 tháng đầu thai kì.

Phụ nữ cho con bú:

Không có dữ liệu nào về sự hiện diện của triclabendazole trong sữa mẹ, ảnh hưởng của thuốc đến trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoặc ảnh hưởng đến quá trình sinh sữa. Dữ liệu trên động vật chỉ ra rằng triclabendazole được phát hiện trong sữa dê khi dùng một liều duy nhất cho dê mẹ đang cho con bú. Khi một loại thuốc hiện diện trong sữa động vật, có khả năng thuốc sẽ hiện diện trong sữa mẹ ở người. Cần xem xét lợi ích về sức khỏe và sự phát triển khi cho con bú với nhu cầu dùng thuốc của người mẹ và bất kỳ tác dụng phụ nào ảnh hưởng đến trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoặc tình trạng tiềm ẩn của người mẹ.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Đã có báo cáo về tình trạng chóng mặt, đau đầu, buồn ngủ sau khi dùng triclabendazole, do đó người lái xe và vận hành máy móc cần thận trọng khi dùng thuốc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Ảnh hưởng của triclabendazole lên cơ chất CYP2C19

Không có nghiên cứu cụ thể nào về tương tác thuốc triclabendazole trên lâm sàng được tiến hành. Tuy nhiên, dữ liệu *in vitro* chỉ ra khả năng làm tăng nồng độ cơ chất của CYP2C19 trong huyết tương khi sử dụng triclabendazole (xem thêm phần *Dược động học*). Sự gia tăng nồng độ cơ chất CYP2C19 được cho là chỉ thoáng qua dựa trên thời gian bán hủy ngắn và thời gian điều trị ngắn. Đối với những thuốc cơ chất CYP2C19 cần theo dõi phơi nhiễm thuốc toàn thân, nếu nồng độ của cơ chất CYP2C19 trong huyết tương tăng lên khi dùng triclabendazole, cần kiểm tra lại nồng độ của cơ chất này trong huyết tương sau khi ngừng sử dụng triclabendazole.

Ảnh hưởng của triclabendazole trên CYP2C9, 2C19, 3A4 và 1A2

Một nghiên cứu *in vitro* cho thấy tác dụng ức chế của triclabendazole trên CYP2C9, 2C19, 3A4 và 1A2. Mỗi liên quan lâm sàng của những hiệu ứng này không được thiết lập.

Ảnh hưởng của CYP1A2 trên triclabendazole

Một nghiên cứu *in vitro* cho thấy sự tham gia của CYP1A2 trong chuyển hóa triclabendazole. Mỗi liên quan lâm sàng của hiệu ứng này không được thiết lập.

Những kết hợp chống chỉ định:

Triclabendazole với dihydroergotamin/ergotamine:

Gây ngộ độc ergot (Ergotism) với khả năng hoại tử tứ chi (ức chế chuyển hóa ở gan của ergot alkaloid). Cần phải đảm bảo sau khi ngừng dùng triclabendazole ít nhất 24 giờ mới được dùng các thuốc có nguồn gốc từ nấm cựa gà (có chứa ergot alkaloid)/ergotamine và ngược lại.

Triclabendazole với pimozide:

Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh (ức chế chuyển hóa ở gan của thuốc gây xoắn đỉnh). Cần phải đảm bảo sau khi ngừng dùng triclabendazole ít nhất 24 giờ mới được dùng các thuốc có nguy cơ gây xoắn đỉnh (như pimozide) và ngược lại.

Những kết hợp phải thận trọng khi sử dụng:

Triclabendazole với thuốc được biết là kéo dài khoảng QTc:

Cần thận trọng trong trường hợp sử dụng đồng thời triclabendazole với các sản phẩm thuốc được biết là kéo dài khoảng QTc, đặc biệt là thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (ví dụ: quinidine), nhóm III (ví dụ: amiodarone, sotalol), thuốc chống trầm cảm ba vòng (ví dụ: citalopram), macrolide (ví dụ: azithromycin), fluoroquinolone (ví dụ: moxifloxacin).

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Một số tác dụng phụ gặp phải khi điều trị bằng triclabendazole có thể liên quan đến nhiễm ký sinh trùng, ký sinh trùng bị ly giải và/hoặc sự đào thải ký sinh trùng chết qua hệ thống gan mật, hơn là độc tính nội tại của thuốc. Do đó, các biểu hiện ngoài da như mề đay và tổn thương đối với tình trạng chung thường xảy ra nhiều hơn trong quá trình ly giải ký sinh trùng ở giai đoạn xâm lấn của chúng. Trong những ngày sau khi điều trị, đau bụng và/hoặc vùng hạ sườn phải cũng như rối loạn xét nghiệm chức năng gan như ứ mật và/hoặc ly giải tế bào gan có thể tăng lên do sự đào thải số lượng lớn sản phẩm chết qua đường mật. Những hiệu ứng này có thể xảy ra thường xuyên hơn và/hoặc tăng lên khi tải lượng ký sinh cao.

Tần suất phân loại ADR như sau: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$); Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$); Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$); Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$); Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$); Không rõ (không thể ước tính được từ các dữ liệu hiện có).

ADR	Tần suất
<i>Rối loạn thần kinh</i>	
Chóng mặt, đau đầu	Thường gặp
Buồn ngủ	Ít gặp
<i>Rối loạn tai và tai trong</i>	
Chóng mặt	Thường gặp
<i>Rối loạn tim</i>	
Đau ngực	Thường gặp
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>	
Khó thở, ho	Thường gặp
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	
Đau bụng và/hoặc hạ sườn phải và/hoặc đau vùng thượng vị	Rất thường gặp
Chán ăn, tiêu chảy, buồn nôn, nôn	Thường gặp
<i>Rối loạn gan mật</i>	
Đau quặn gan mật, vàng da	Thường gặp
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	
Tăng tiết mồ hôi	Rất thường gặp

ADR	Tần suất
Mề đay	Thường gặp
Ngứa	Ít gặp
Rối loạn hệ cơ xương	
Đau lưng	Ít gặp
Các rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	
Suy nhược, khó chịu, sốt	Thường gặp
Kháng thuốc	Không rõ

Thông báo với bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. Quá liều và cách xử trí:

Các triệu chứng được báo cáo sau khi uống quá liều triclabendazole lên đến 54 mg/kg (khoảng 2,7 lần so với liều khuyến cáo) là buồn nôn. Bệnh nhân đã hồi phục sau khi dùng thuốc lợi tiểu thẩm thấu.

Trong trường hợp quá liều, theo dõi điện tâm đồ và tiến hành điều trị triệu chứng.

12. Các đặc tính dược học

Dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc trị giun sán, chống lại các loài loài sán lá (*Fasciola*).

Mã ATC: P02BX04

Cơ chế tác động:

Cơ chế tác động của triclabendazole lên các loài sán lá hiện vẫn chưa được làm rõ hoàn toàn. Các nghiên cứu *in vitro* và/hoặc nghiên cứu trên động vật bị nhiễm bệnh cho thấy triclabendazole và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó (sulfoxide, sulfone) được hấp thu qua màng của giun chưa trưởng thành và trưởng thành, dẫn đến giảm điện thế nghỉ của màng, ức chế chức năng tubulin cũng như sự tổng hợp protein và enzyme. Những rối loạn chuyển hóa này dẫn đến sự ức chế khả năng vận động, phá vỡ bề mặt cũng như siêu cấu trúc bao gồm ức chế quá trình sinh tinh và noãn bào.

Triclabendazole và các chất chuyển hóa của nó có tác dụng chống lại giun chưa trưởng thành và giun trưởng thành của loài giun sán lá gan (*Fasciola hepatica* và *Fasciola gigantica*).

Kháng thuốc: những nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cũng như những trường hợp được báo cáo cho thấy khả năng phát triển sự kháng thuốc triclabendazole. Cơ chế kháng thuốc có thể là do nhiều yếu tố bao gồm sự thay đổi cơ chế hấp thu/thải thuốc, thay đổi phân tử mục tiêu và thay đổi con đường chuyển hóa thuốc. Ý nghĩa lâm sàng của việc kháng triclabendazole ở người chưa được thiết lập.

Dược động học

Sau khi uống 1 liều duy nhất 10 mg/kg triclabendazole với bữa ăn có hàm lượng dinh dưỡng 560 kcal cho bệnh nhân bị sán lá gan, nồng độ đỉnh trung bình (C_{max}) của triclabendazole, các chất chuyển hóa sulfoxide và sulfone lần lượt là 1,16 $\mu\text{mol/L}$, 38,6 $\mu\text{mol/L}$ và 2,29 $\mu\text{mol/L}$. Diện tích dưới đường cong (AUC) của triclabendazole, các chất chuyển hóa sulfoxide và sulfone lần lượt là 5,72 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, 386 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ và 30,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$.

Hấp thu

Ở bệnh nhân bị sán lá gan, sau khi uống 1 liều triclabendazole 10 mg/kg cùng bữa ăn có hàm lượng dinh dưỡng 560 kcal: T_{max} trung bình cho hợp chất gốc và chất chuyển hóa sulfoxide tăng lần lượt là 3 và 4 giờ.

Ảnh hưởng của thức ăn: Tác dụng của thức ăn lên C_{max} và AUC của triclabendazole tăng lần lượt là 3 lần và 2 lần khi sử dụng triclabendazole một liều 10 mg/kg.

Ngoài ra, T_{max} của các chất chuyển hóa sulfoxide tăng từ 2 giờ ở trạng thái nhịn ăn lên 4 giờ khi ở trạng thái no.

Phân bố

Thể tích phân bố của chất chuyển hóa sulfoxide ở bệnh nhân được cho ăn là khoảng 1 L/kg.

Liên kết protein huyết tương với triclabendazole, chất chuyển hóa sulfoxide và chất chuyển hóa sulfone lần lượt là 96,7%, 98,4% và 98,8%.

Chuyển hóa:

Dựa trên những nghiên cứu *in vitro*, triclabendazole được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP1A2 (khoảng 64%) thành chất chuyển hóa sulfoxide và được chuyển hóa ở mức độ thấp hơn bởi CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A và FMO. Chất chuyển hóa sulfoxide được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 thành chất chuyển hóa sulfone và được chuyển hóa ở mức độ thấp hơn bởi CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A4.

Thời gian bán thải trong huyết tương ($T_{1/2}$) của triclabendazole, chất chuyển hóa sulfoxide và sulfone ở người tương ứng là 8 giờ, 14 giờ và 11 giờ.

Thải trừ:

Không có dữ liệu có sẵn về sự bài tiết của triclabendazole ở người. Tuy nhiên, ở động vật, triclabendazole cùng với chất chuyển hóa sulfoxide và sulfone chủ yếu được bài tiết qua đường mật và có trong phân (90%). Ít hơn 10% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Suy thận

Triclabendazole chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Triclabendazole chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan.

13. Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ x 4 viên kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng & Tiêu chuẩn chất lượng:

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

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

15. Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHONG PHÚ – CHI NHÁNH NHÀ MÁY USARICHPHARM

Lô số 12, Đường số 8, khu công nghiệp Tân Tạo, phường Tân Tạo A, quận Bình Tân, TP. Hồ Chí Minh

16. Cơ sở đăng ký: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM LIVIAT

Tầng 46, Tòa nhà Bitexco, số 2 Hải Triều, phường Bến Nghé, quận 1, TP. Hồ Chí Minh

