

1. Tên thuốc: LEGIMAX 250

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

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

3. Thành phần công thức thuốc: Cho 1 viên nang cứng:

Thành phần hoạt chất: Acid ursodeoxycholic 250 mg.

Thành phần tá dược: Tinh bột sắn, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, aerosil, nang màu trắng - trắng.

4. Dạng bào chế:

Viên nang cứng số 0, màu trắng - trắng, bột thuốc trong nang màu đồng nhất, nắp và thân khít, không biến dạng, không nứt vỡ, bột thuốc không rơi ra ngoài.

5. Chỉ định:

Điều trị xơ gan mật tiên phát và hòa tan khối sỏi mật thấu quang, trong trường hợp túi mật hoạt động bình thường.

Trên trẻ em:

Điều trị rối loạn chức năng gan mật có xơ nang ở trẻ từ 6 tuổi đến 18 tuổi.

6. Cách dùng, liều dùng:

Không có giới hạn về tuổi đối với việc sử dụng viên nang cứng LEGIMAX 250 trong điều trị PBC và cho việc hòa tan khối sỏi mật thấu quang. Đối với những bệnh nhân nặng dưới 47 kg hoặc bệnh nhân không thể nuốt viên nang LEGIMAX 250, có thể sử dụng hỗn dịch Acid ursodeoxycholic 250 mg (Hỗn dịch Dosicalcin).

Liều hàng ngày khuyến cáo sau đây áp dụng cho các chỉ định khác nhau:

Để điều trị xơ gan mật tiên phát (PBC):

Liều dùng hàng ngày phụ thuộc vào thể trọng, liều thường dùng là 3 – 7 viên (14 ± 2 mg Acid ursodeoxycholic cho mỗi kg thể trọng).

Trong 3 tháng đầu điều trị, nên chia liều hàng ngày thành nhiều lần sử dụng. Khi các thông số chức năng gan được cải thiện, liều hàng ngày có thể dùng một lần vào buổi tối.

Thể trọng (kg)	Liều hàng ngày theo thể trọng (mg/kg thể	Viên nang cứng LEGIMAX 250			
		3 tháng đầu dùng thuốc			Sau 3 tháng
		Sáng	Trưa	Tối	Tối

	trọng)				(1 lần/ngày)
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
Trên 110		2	2	3	7

Nên nuốt cả viên nang với nước, và phải uống đều đặn, thường xuyên.

Bệnh nhân xơ gan mật tiên phát có thể uống LEGIMAX 250 liên tục, không giới hạn thời gian liệu trình điều trị.

Để hòa tan sỏi mật cholesterol:

Người lớn: Liều thường dùng là 8-12 mg/kg/ngày vào buổi tối. Ví dụ: 750 mg (3 viên)/ngày vào buổi tối.

Thời gian để hòa tan sỏi mật có thể dao động từ 6 đến 24 tháng tùy thuộc vào kích thước và thành phần sỏi.

Các phép chụp mật đồ hoặc siêu âm được thực hiện mỗi 6 tháng có thể hữu ích cho đến khi sỏi mật biến mất.

Nên tiếp tục điều trị cho đến khi 2 mật đồ và/hoặc kết quả siêu âm liên tiếp cách nhau 4-12 tuần không thể phát hiện sỏi mật. Điều này là do các kỹ thuật này không cho kết quả trực quan đáng tin cậy nếu sỏi có đường kính nhỏ hơn 2mm. Khả năng tái phát sỏi mật sau khi hòa tan bằng liệu pháp dùng acid mật được ước tính khoảng 50% sau 5 năm. Hiệu quả của LEGIMAX 250 trong điều trị sỏi mật cản quang hoặc cản quang một phần chưa được kiểm chứng nhưng được cho là khó hòa tan hơn so với sỏi thấu quang. Sỏi không chứa cholesterol chiếm 10-15% lượng sỏi thấu quang và có khả năng không bị hòa tan bởi acid mật.

Người cao tuổi : Không có bằng chứng cho thấy cần thay đổi liều ở người cao tuổi, nhưng cần sẵn sàng các biện pháp để phòng thích hợp.

Trẻ em:

Sỏi giàu cholesterol và xơ gan mật tiên phát là rất hiếm ở trẻ em nhưng khi gặp phải, nên chỉnh liều lượng theo thể trọng. Không có dữ liệu đầy đủ về an toàn và hiệu quả ở nhóm tuổi này.

Rối loạn gan mật có xơ nang:

Trẻ em:

Trẻ bị xơ nang từ 6 đến 18 tuổi: uống 20 mg/kg thể trọng/ngày chia làm 2-3 lần, tăng dần tới 30 mg/kg thể trọng/ngày nếu cần thiết.

Thể trọng (kg)	Liều hàng ngày theo thể trọng (mg/kg thể trọng)	Viên nang cứng LEGIMAX 250		
		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

7. Chống chỉ định:

Không nên sử dụng **LEGIMAX 250** trên bệnh nhân:

- Viêm cấp tính túi mật hoặc đường mật.
- Tắc đường mật (bao gồm ống dẫn mật hoặc ống nang).
- Các cơn đau quặn mật thường xuyên.
- Sỏi vôi hóa cản quang.
- Suy giảm khả năng co bóp túi mật.
- Quá mẫn cảm với acid mật hoặc bất kỳ thành phần nào của công thức.

Trong trường hợp dùng để điều trị rối loạn gan mật có xơ nang ở trẻ em từ 6 đến 18 tuổi:

- Khi thực hiện thủ thuật Kasai không thành công hoặc chưa khôi phục được dòng chảy mật ở trẻ em bị teo đường mật.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Nên sử dụng **LEGIMAX 250** dưới sự giám sát y tế.

Trong 3 tháng đầu điều trị, các thông số chức năng gan AST (SGOT), ALT (SGPT) và γ -GT nên được đo mỗi 4 tuần, sau đó cứ 3 tháng một lần. Ngoài việc để xác định đáp ứng

của bệnh nhân điều trị xơ gan mật tiên phát, xét nghiệm này cũng cho phép phát hiện sớm nguy cơ suy gan, đặc biệt là ở những bệnh nhân xơ gan mật tiên phát giai đoạn tiến triển.

Khi chỉ định để điều trị xơ gan mật tiên phát giai đoạn tiến triển:

- Rất hiếm khi tình trạng xơ gan mật bù được quan sát thấy, một số tự hết sau khi ngừng điều trị.
- Ở những bệnh nhân bị xơ gan mật tiên phát, trong một số ít trường hợp, các triệu chứng lâm sàng có thể trầm trọng hơn vào lúc bắt đầu điều trị, ví dụ như ngứa có thể tăng lên. Trong trường hợp này, liều **LEGIMAX 250** nên giảm xuống còn 250mg mỗi ngày và sau đó tăng dần tới liều khuyến cáo.
- Nếu có tiêu chảy, phải giảm liều dùng và trong trường hợp tiêu chảy kéo dài, nên ngưng thuốc.

Khi chỉ định để hòa tan sỏi mật cholesterol:

- Để đánh giá tiến độ điều trị và phát hiện kịp thời sỏi mật vôi hóa, tùy thuộc vào kích thước sỏi, túi mật nên được quan sát (chụp đường mật có uống cản quang) một cách toàn thể; vị trí tắc ở tư thế đứng và nằm ngửa (siêu âm) 6 - 10 tháng sau khi bắt đầu điều trị.
- Nếu túi mật không hiển thị trên hình chụp X quang, hoặc trong trường hợp sỏi mật vôi hóa, suy giảm khả năng co bóp túi mật hoặc các cơn đau do sỏi mật thường xuyên, không nên sử dụng **LEGIMAX 250**.
- Bệnh nhân nữ dùng **LEGIMAX 250** để hòa tan sỏi mật nên sử dụng phương pháp tránh thai hiệu quả và không thuộc loại nội tiết tố, vì thuốc tránh thai nội tiết tố có thể làm tăng sỏi mật.

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

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng của acid ursodeoxycholic đối với khả năng sinh sản. Chưa có dữ liệu nghiên cứu rõ ràng trên người.

Phụ nữ có thai

Không có đầy đủ dữ liệu về việc sử dụng acid ursodeoxycholic ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên sinh sản trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Không được chỉ định **LEGIMAX 250** cho phụ nữ có thai trừ khi thật cần thiết.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Chỉ nên chỉ định **LEGIMAX 250** nếu sử dụng biện pháp tránh thai đáng tin cậy: Khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai không thuộc nhóm nội tiết tố hoặc chứa lượng nhỏ

estrogen. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân dùng **LEGIMAX 250** để hòa tan sỏi mật, chỉ nên dùng biện pháp tránh thai không thuộc nhóm nội tiết tố, vì thuốc tránh thai nội tiết tố có thể làm tăng sỏi mật.

Trường hợp đã mang thai phải được loại trừ trước khi bắt đầu điều trị.

Phụ nữ cho con bú

Theo số ít báo cáo đã được ghi nhận ở phụ nữ cho con bú, lượng acid ursodeoxycholic trong sữa mẹ là rất thấp và có lẽ không có phản ứng bất lợi nào xảy ra ở trẻ bú sữa mẹ.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc.

- Không nên dùng đồng thời **LEGIMAX 250** với colestyramin, colestipol hoặc thuốc kháng acid có chứa nhôm hydroxyd và/hoặc smectit (nhôm oxyd), bởi vì các chế phẩm này liên kết với acid ursodeoxycholic trong ruột, do đó ức chế hấp thu và giảm hiệu quả của thuốc. Nếu cần thiết sử dụng chế phẩm có chứa một trong các chất trên, phải sử dụng ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi sử dụng **LEGIMAX 250**.
- **LEGIMAX 250** có thể ảnh hưởng đến sự hấp thụ ciclosporin từ ruột. Ở những bệnh nhân đang điều trị bằng ciclosporin, bác sĩ cần theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu và điều chỉnh liều ciclosporin nếu cần.
- Trong vài trường hợp cá biệt, **LEGIMAX 250** có thể làm giảm hấp thu ciprofloxacin.
- Trong một nghiên cứu lâm sàng trên những tình nguyện viên khỏe mạnh, sử dụng đồng thời acid ursodeoxycholic (500mg/ngày) và rosuvastatin (20mg/ngày) dẫn đến nồng độ rosuvastatin trong huyết tương tăng nhẹ. Sự liên quan lâm sàng của tương tác này và các 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 thuốc chẹn kênh canxi nitrendipin ở những tình nguyện viên khỏe mạnh. Nên theo dõi chặt chẽ kết quả sử dụng đồng thời nitrendipin và acid ursodeoxycholic. Có thể cần tăng liều nitrendipin. Một tương tác làm giảm hiệu quả điều trị của dapson cũng đã được báo cáo. Những báo cáo này, cùng với các phát hiện *in vitro*, cho thấy tiềm năng gây cảm ứng các enzym cytochrom P450 3A của acid ursodeoxycholic. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu được thiết kế tốt, không phát hiện tương tác thuốc với budesonid, là một chất chuyển hóa qua cytochrom P450 3A.

- Các hormon Oestrogen và các thuốc làm giảm cholesterol trong máu như clofibrate làm tăng thải cholesterol ở gan và do đó có thể kích thích sỏi mật phát triển, tác dụng ngược lại với acid ursodeoxycholic.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Thường gặp ($1/10 > ADR \geq 1/100$):

Tiêu hóa:

Phân lỏng, tiêu chảy.

Rất hiếm ($ADR < 1/10.000$):

- Tiêu hóa:

Đau hạ sườn phải nghiêm trọng trong quá trình điều trị xơ gan mật tiên phát.

- Gan mật:

Vôi hóa sỏi mật;

Trong điều trị xơ gan mật tiên phát giai đoạn tiến triển, có ghi nhận trường hợp mất bù của xơ gan, một số tự hết sau khi ngừng điều trị.

- Da và mô dưới da:

Nổi mào đay.

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Tiêu chảy có thể xảy ra trong trường hợp quá liều. Nói chung, các triệu chứng khác của quá liều rất khó xảy ra, bởi vì càng tăng liều dùng acid ursodeoxycholic, hệ tiêu hóa càng giảm hấp thu và tăng bài tiết theo phân.

Không cần biện pháp xử trí cụ thể, hiện tượng tiêu chảy nên được điều trị triệu chứng đồng thời phục hồi cân bằng nước và điện giải.

Thông tin thêm trên nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Điều trị acid ursodeoxycholic liều cao, lâu dài (28-30 mg/kg thể trọng/ngày) ở những bệnh nhân viêm đường mật xơ hóa nguyên phát (sử dụng ngoài chỉ định) có ghi nhận tăng tỷ lệ các biến cố bất lợi nghiêm trọng.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Acid mật

Mã ATC: A05AA02

Acid ursodeoxycholic là một acid mật có tác dụng làm giảm cholesterol trong dịch mật bằng cách hòa tan cholesterol và tạo thành pha tinh thể lỏng.

Xơ nang – Nhi khoa:

Từ báo cáo lâm sàng cho thấy acid ursodeoxycholic có thể dùng trên bệnh nhân nhi mắc rối loạn gan mật có xơ nang liên tục trong 10 năm hoặc hơn. Đã có bằng chứng cho thấy acid ursodeoxycholic có thể làm giảm sự gia tăng ồng dẫn mật, ngăn chặn sự tiến triển của tổn thương mô và thậm chí đảo ngược những thay đổi về gan mật nếu dùng ở giai đoạn đầu của rối loạn gan mật có xơ nang. Nên bắt đầu điều trị bằng acid ursodeoxycholic ngay khi chẩn đoán được rối loạn gan mật có xơ nang để tối ưu hóa hiệu quả điều trị.

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Acid ursodeoxycholic là chất tự nhiên có trong cơ thể. acid ursodeoxycholic được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn theo đường uống. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương là 96-98%, được gan chiết lọc một cách hiệu quả và bài tiết theo mật dưới dạng liên hợp glycin và taurin. Trong ruột, một số được giải liên hợp và tái hấp thu. Các dạng liên hợp cũng có thể được dehydroxyl hóa thành acid lithocholic, một phần trong đó được hấp thu, được sulfat hóa bởi gan và bài tiết qua đường mật.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 03 vỉ x 10 viên.

Hộp 06 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

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

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2

Lô 27 Khu công nghiệp Quang Minh, Thị trấn Quang Minh, huyện Mê Linh, thành phố Hà Nội

Điện thoại: 024.39716291

Fax: 024.35251484

