

VD-24632-16/153

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/3/2016

nh

R_x Thuốc bán theo đơn

60 viên nang mềm

Mabaxil

Calcitriol 0,5 μ g

WHO-GMP

- Thành phần: Mỗi viên nang mềm chứa
Calcitriol.....0,5 μ g
- Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định:
Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng
- Bảo quản:
Trong hộp kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng,
ở nhiệt độ dưới 30°C
- Đóng gói: 6 vỉ x 10 viên nang mềm/hộp

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Sản xuất tại:
CTY TNHH PHIL INTER PHARMA
25, đường số 8, KCN Việt Nam-Singapore,
Bình Dương

SĐK:
Số lô SX:
NSX:
HD:



R_x Prescription drug

60 soft capsules

Mabaxil

Calcitriol 0.5 μ g

WHO-GMP

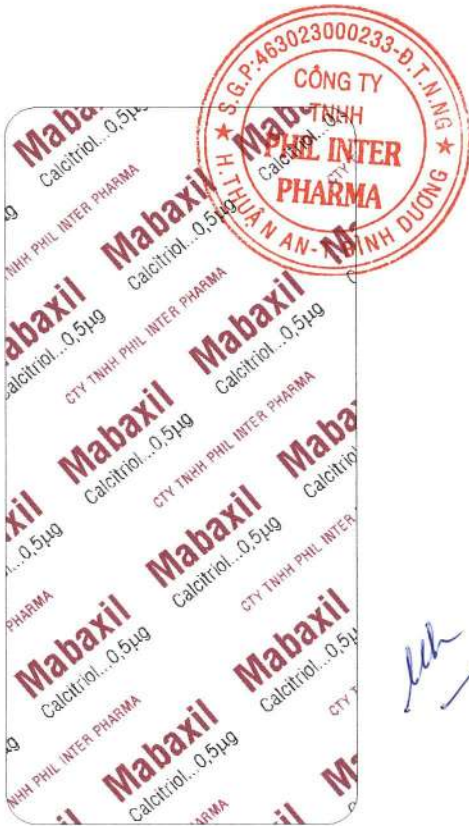
- Composition: Each soft capsule contains
Calcitriol.....0.5 μ g
- Indications, administration, contra-
indications: See insert paper
- Storage: In hermetic container, dry and
cool place, protect from light, below 30°C
- Package: 6 blisters x 10 soft capsules/box

Keep out of reach of children
Read insert paper carefully before use

PHIL PHIL INTER PHARMA
INTER PHARMA







Số lô, HD sẽ được dập trên vỉ



Rx Thuốc bán theo đơn

*Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ*

MABAXIL

SĐK:

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nang mềm chứa:

Hoạt chất:

Calcitriol 0,5 µg

Tá dược: MCT (Triglyceride chuỗi trung bình), Butylate hydroxy toluen, Butylate hydroxy anisole, Cồn tuyệt đối, Gelatin, Glycerin đậm đặc, D-sorbitol 70%, Ethyl vanillin, Titan dioxide, Màu vàng số 5, Màu vàng số 203, Màu đỏ số 40, Nước tinh khiết.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nang mềm

DƯỢC LỰC HỌC

Calcitriol, một trong những chất chuyển hóa có hoạt tính của vitamine D₃, bình thường được tạo thành ở thận từ một tiền chất của nó là 25-hydroxycholecalciferol (25-HCC). Bình thường, lượng chất này được hình thành mỗi ngày là 0,5-1,0 µg, và tăng nhiều hơn trong giai đoạn mà sự tạo xương tăng cao (chẳng hạn trong giai đoạn tăng trưởng hoặc lúc có thai). Calcitriol làm thuận lợi cho sự hấp thu calci ở ruột và điều tiết sự khoáng hóa xương.

Calcitriol đóng vai trò chủ chốt trong sự điều hòa bất biến nội môi của calci, đồng thời kích thích sự tạo xương, đây là một cơ sở dược lý cho tác động điều trị chứng loãng xương. Ở bệnh nhân bị suy thận nặng, đặc biệt ở những người phải chạy thận trong thời gian dài, sự tổng hợp calcitriol nội sinh giảm và có thể ngưng hoàn toàn. Thiếu calcitriol trong trường hợp này là nguyên nhân chính gây loạn dưỡng xương do thận.

Ở bệnh nhân bị loãng xương do thận, calcitriol uống làm bình thường hóa sự hấp thu calci vốn đã bị suy giảm ở ruột, như thế điều chỉnh tình trạng hạ calci huyết và các nồng độ cao trong huyết thanh của phosphatase kiềm và hormone cận giáp. Calcitriol làm giảm các chứng đau xương và cơ, điều chỉnh các tình trạng sai lệch về mô học ở bệnh viêm xương xơ hóa và rối loạn khác của sự khoáng hóa.

Ở những bệnh nhân bị thiếu năng tuyến cận giáp sau phẫu thuật, thiếu năng tuyến cận giáp tự phát hay thiếu năng tuyến cận giáp giả, dùng calcitriol sẽ làm giảm hạ calci huyết cũng như cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng.

Ở những bệnh nhân bị còi xương có đáp ứng với vitamin D, nồng độ của calcitriol trong huyết thanh thấp, thậm chí không có. Do việc tạo calcitriol nội sinh ở thận không đủ, việc dùng calcitriol phải được xem như là một trị liệu thay thế.

Ở những bệnh nhân bị còi xương không đáp ứng với vitamin D (còi xương giảm phosphate huyết nguyên phát), phối hợp với nồng độ calcitriol thấp trong huyết tương, việc điều trị bằng calcitriol làm giảm sự đào thải phosphat qua ống thận và bình thường hóa việc hình thành xương do bổ sung nguồn phospho.

Ngoài ra, việc điều trị bằng calcitriol tỏ ra có ích ở những bệnh nhân bị các dạng còi xương khác, chẳng hạn còi xương có liên quan đến viêm gan ở trẻ sơ sinh, thiếu phát triển đường mật, bệnh loạn dưỡng cystin hoặc việc cung cấp calci và vitamin D qua thức ăn không đầy đủ. Ở những bệnh nhân bị loãng xương sau mãn kinh, uống calcitriol làm tăng hấp thu calci, tăng calcitriol tuần hoàn, và giảm tần suất gãy xương đốt sống.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Calcitriol được hấp thu nhanh ở ruột. Sau khi uống liều duy nhất 0,25 đến 1 µg calcitriol, các nồng độ tối đa đạt được sau 3 đến 6 giờ. Hai giờ sau khi uống liều duy nhất 0,5 µg calcitriol,

các nồng độ trung bình trong huyết thanh của calcitriol tăng từ $40,0 \pm 4,4$ pg/ml đến $60,0 \pm 4,4$ pg/ml, và giảm còn $53,0 \pm 6,9$ pg/ml sau 4 giờ, $50 \pm 7,0$ pg/ml sau 8 giờ, $44 \pm 4,6$ pg/ml sau 12 giờ và $41,5 \pm 5,1$ pg/ml sau 24 giờ.

Sau khi uống lặp lại nhiều lần, nồng độ của calcitriol trong huyết thanh đạt tình trạng cân bằng sau 7 ngày.

Phân bố:

Khoảng 99,9% calcitriol gắn kết với protein huyết thanh. Calcitriol và các chất chuyển hóa khác của vitamin D được vận chuyển trong máu do gắn kết với alpha-globulin của huyết tương. Calcitriol có nguồn gốc ngoại sinh qua được hàng rào nhau thai và bài tiết qua sữa mẹ.

Chuyển hóa:

Nhiều chất chuyển hóa khác nhau của calcitriol, thể hiện các tác động khác nhau của vitamin D, đã được nhận dạng: $1\alpha,25$ -dihydroxy-24-oxo-cholecalciferol; $1\alpha,23,25$ -trihydroxy-24-oxo-cholecalciferol; $1\alpha,24R,25$ -trihydroxycholecalciferol; $1\alpha,25R$ -dihydroxycholecalciferol-26,23S-lactone; $1\alpha,25S,26$ -trihydroxycholecalciferol; $1\alpha,25$ -dihydroxy-23-oxo-cholecalciferol; $1\alpha,25R,26$ -trihydroxy-23-oxo-cholecalciferol và 1α -hydroxy-23-carboxy-24,25,26,27-tetranorcholecalciferol.

Thải trừ:

Thời gian bán thải của calcitriol khoảng 5 đến 8 giờ ở người khỏe mạnh. Calcitriol được bài tiết qua mật và chịu ảnh hưởng của chu kỳ gan-ruột. Các chất chuyển hóa của calcitriol được thải trừ chủ yếu qua phân. 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch calcitriol được đánh dấu phóng xạ ở người khỏe mạnh, khoảng 27% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân và khoảng 7% trong nước tiểu. 24 giờ sau khi uống liều $1 \mu\text{g}$ calcitriol được đánh dấu phóng xạ ở người khỏe mạnh, khoảng 10% liều calcitriol có đánh dấu được tìm thấy trong nước tiểu. Lượng đào thải tổng cộng của hoạt tính phóng xạ trong 6 ngày sau khi tiêm tĩnh mạch calcitriol được đánh dấu phóng xạ chiếm khoảng 16% trong nước tiểu và 49% trong phân.

CHỈ ĐỊNH

Loãng xương sau mãn kinh.

Loạn dưỡng xương do thận ở bệnh nhân bị suy thận mãn, đặc biệt ở bệnh nhân làm thâm phân máu.

Thiếu năng tuyến cận giáp sau phẫu thuật.

Thiếu năng tuyến cận giáp nguyên phát.

Thiếu năng tuyến cận giáp giả.

Còi xương đáp ứng với vitamin D.

Còi xương kháng với vitamin D, kèm theo giảm phosphat huyết.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Phải xác định cẩn thận liều tối ưu hàng ngày của calcitriol cho từng bệnh nhân theo calci huyết.

Việc điều trị bằng calcitriol phải luôn luôn bắt đầu ở liều khuyến cáo thấp nhất có thể được và chỉ tăng khi có sự kiểm soát chặt chẽ calci huyết.

Ngay khi đã tìm được liều tối ưu của calcitriol, phải kiểm tra calci huyết mỗi tháng (hoặc theo các đề nghị phía dưới, cho những chỉ định khác nhau). Khi lấy máu để định lượng calci phải được thực hiện không có dây thắt ga-rô.

Ngay khi nồng độ calci trong huyết thanh vượt quá $1 \text{ mg}/100\text{ml}$ (hay $0,25 \text{ mmol/l}$) giá trị bình thường ($9-11 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, hay $2,25-2,75 \text{ mmol/l}$), cần phải giảm liều hoặc tạm thời ngưng dùng calcitriol cho đến khi calci huyết trở về bình thường.

Trong thời gian bệnh nhân bị tăng calci huyết, phải kiểm tra nồng độ calci và phosphat trong huyết thanh hàng ngày. Khi các giá trị trở về bình thường, có thể dùng trở lại calcitriol với liều thấp hơn $0,25 \mu\text{g}$ so với dùng trước đó.

Để calcitriol có hiệu lực tối ưu, trong giai đoạn đầu bệnh nhân phải được bổ sung một lượng calci đầy đủ, nhưng không được nhiều quá. Ở người lớn, liều calci hàng ngày (có nguồn gốc từ thức ăn và thuốc) vào khoảng 800 mg, không được vượt quá 1000 mg.

Do làm cải thiện sự hấp thu calci ở ống tiêu hóa, có thể giảm lượng calci trong thức ăn và thức uống ở những bệnh nhân được điều trị bằng calcitriol. Bệnh nhân có khuynh hướng tăng calci huyết chỉ cần dùng liều thấp calci, thậm chí không cần bổ sung calci.

Các hướng dẫn đặc biệt về liều lượng:

Loãng xương sau mãn kinh:

Liều khuyến cáo là 1 viên 0,5 µg, 1 lần/ngày, uống thuốc không nhai. Ở bệnh nhân được cung cấp dưới 500 mg calci từ thức ăn, nên kê toa thêm calci. Lượng calci cung cấp hàng ngày không vượt quá 1000 mg.

Nồng độ calci và creatinin trong huyết thanh phải được kiểm tra vào tuần thứ 2-4, tháng thứ 3 và tháng thứ 6, sau đó mỗi 6 tháng.

Loạn dưỡng xương có nguồn gốc do thận (bệnh nhân phải chạy thận):

Liều khởi đầu hàng ngày là 0,25 µg ở người lớn và trẻ ≥ 3 tuổi (đối với trẻ em < 3 tuổi nên dùng dung dịch uống, không dùng dạng viên nang). Ở người có calci huyết bình thường hay hạ calci huyết nhẹ, dùng liều 0,25 µg mỗi 2 ngày là đủ. Nếu các thông số lâm sàng và sinh hóa không tiến triển theo chiều hướng tốt sau khoảng 2 đến 4 tuần, có thể tăng liều hàng ngày thêm 0,25 µg cách khoảng sau 2 đến 4 tuần. Trong giai đoạn này, cần kiểm tra nồng độ calci trong huyết tương ít nhất 2 lần mỗi tuần. Đa số bệnh nhân có đáp ứng tốt với liều từ 0,5 đến 1 µg/ngày. Có thể cần dùng liều cao nếu có phối hợp với barbiturat hay các thuốc chống động kinh.

Thiếu năng tuyến cận giáp và còi xương:

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 0,25 µg/ngày, uống vào buổi sáng. Nếu các thông số lâm sàng và sinh hóa không tiến triển theo chiều hướng tốt, có thể tăng liều hàng ngày thêm 0,25 µg cách khoảng sau 2 đến 4 tuần. Hầu hết người lớn và trẻ em ≥ 6 tuổi đáp ứng với liều trong khoảng 0,5 µg - 2 µg/ngày. Trẻ em 1 – 5 tuổi dùng 0,5 µg/ngày (trẻ em < 1 tuổi nên dùng dung dịch uống, không dùng dạng viên nang). Trong giai đoạn này, cần kiểm tra nồng độ calci trong huyết tương ít nhất 2 lần mỗi tuần.

Ở bệnh nhân bị thiếu năng tuyến cận giáp, đôi khi ghi nhận có hội chứng kém hấp thu, trong những trường hợp này, dùng liều cao calcitriol tỏ ra có hiệu quả.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Tất cả các bệnh có liên quan đến tăng calci huyết.
- Quá mẫn với một trong những thành phần của thuốc.
- Có dấu hiệu rõ ràng ngộ độc vitamin D.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Giữa việc điều trị bằng calcitriol và tăng calci huyết có mối tương quan chặt chẽ. Nếu tăng đột ngột cung cấp calci do thay đổi thói quen ăn uống (như ăn hoặc uống nhiều sản phẩm chế biến từ sữa) hoặc dùng không kiểm soát các thuốc có chứa calci có thể sẽ gây tăng calci huyết.

Bệnh nhân nằm bất động lâu ngày, chẳng hạn sau phẫu thuật, dễ có nguy cơ bị tăng calci huyết.

Bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nếu xảy ra tăng calci huyết mãn tính có thể sẽ phối hợp với tăng creatinine huyết thanh.

Calcitriol làm tăng nồng độ các phosphat vô cơ trong huyết thanh. Trong khi tác dụng này được mong muốn ở những bệnh nhân bị hạ phosphat huyết, cần phải thận trọng ở bệnh nhân bị suy thận, do nguy cơ gây vôi hóa lạc chỗ. Trong những trường hợp này, nên duy trì nồng độ phosphat trong huyết tương ở mức bình thường (2 đến 5 mg/100 ml, tương ứng 0,65 đến 1,62 mmol/l) bằng cách dùng các chất tạo phức chelat với phospho và chế độ ăn ít phospho.

Ở bệnh nhân bị còi xương kháng vitamin D (còi xương giảm phosphat huyết gia đình) và được điều trị bằng calcitriol, nên tiếp tục dùng thêm phosphat bằng đường uống. Tuy nhiên

cũng nên lưu ý đến khả năng calcitriol có thể kích thích sự hấp thu phosphat ở ruột, vì điều này có thể làm thay đổi nhu cầu về phosphat bổ sung.

Nên đều đặn kiểm tra nồng độ calci, phospho, magnesi và phosphatase kiềm trong huyết thanh, cũng như nồng độ của calci và phosphat trong nước tiểu trong 24 giờ. Trong giai đoạn đầu điều trị bằng calcitriol, nên kiểm tra nồng độ calci trong huyết tương ít nhất 2 lần mỗi tuần.

Calcitriol là chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh nhất của vitamin D, do đó không nên dùng kèm thêm những thuốc khác có chứa vitamin D trong thời gian điều trị bằng calcitriol, nhằm tránh tình trạng tăng vitamin D bệnh lý có thể xảy ra.

Nếu chuyển từ điều trị bằng ergocalciferol (vitamin D₂) qua điều trị bằng calcitriol, có thể cần phải đến nhiều tháng để nồng độ ergocalciferol trở về giá trị ban đầu.

Bệnh nhân có chức năng thận bình thường được điều trị bằng calcitriol cần lưu ý tình trạng mất nước có thể xảy ra, và nên uống đủ nước.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Calcitriol là một trong những chất chuyển hóa chính có hoạt tính của vitamin D, do đó không nên phối hợp thêm với vitamin D hay các dẫn xuất, nhằm tránh tác dụng cộng lực có thể xảy ra với nguy cơ tăng calci huyết.

Nên chấp hành tốt lời khuyên của bác sĩ về chế độ ăn uống, chủ yếu các thức ăn có thể cung cấp nhiều calci, tránh dùng các thuốc có chứa calci.

Dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng nguy cơ tăng calci huyết. Ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng digitalis, nên xác định liều calcitriol một cách cẩn thận, do tăng calci huyết có thể phát động loạn nhịp.

Có một sự đối kháng về chức năng giữa các chất giống vitamin D và corticoid: các chất giống vitamin D tạo thuận lợi cho sự hấp thu calci, trong khi corticoid thì ức chế quá trình này.

Để tránh tăng magnesi huyết, tránh dùng cho những bệnh nhân phải chạy thận mãn tính những thuốc có chứa magnesi (như các thuốc kháng acid) trong thời gian điều trị bằng calcitriol.

Calcitriol cũng tác động lên sự vận chuyển phosphat ở ruột, ở thận và ở xương; dùng các thuốc tạo phức chelat với phosphat phải được điều chỉnh theo nồng độ trong huyết thanh của phosphat (giá trị bình thường: 2-5 mg/100 ml, tương ứng 0,65-1,62 mmol/l).

Ở những bệnh nhân bị còi xương kháng vitamin D (còi xương giảm phosphat huyết gia đình), cần tiếp tục dùng phosphat bằng đường uống. Tuy nhiên cũng nên lưu ý rằng calcitriol có thể kích thích sự hấp thu phosphat ở ruột, do đó có thể làm giảm nhu cầu về phosphat bổ sung.

Dùng các thuốc gây cảm ứng men như phenytoin hay phenobarbital có thể làm tăng sự chuyển hóa của calcitriol và như thế làm giảm nồng độ của chất này trong huyết thanh.

Colestyramin có thể làm giảm sự hấp thu các vitamin tan trong dầu và như thế cũng ảnh hưởng đến sự hấp thu của calcitriol.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát tương đối cho phụ nữ mang thai. Do đó, chỉ sử dụng calcitriol khi lợi ích điều trị cao hơn nhiều so với nguy cơ có thể xảy ra cho bào thai.

Calcitriol có nguồn gốc ngoại sinh được bài tiết qua sữa mẹ, có thể gây những tác dụng ngoại ý cho trẻ, do đó không nên cho con bú trong thời gian điều trị với calcitriol.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc này được cho là an toàn, không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc dựa trên hồ sơ dược lý của các phản ứng có hại được ghi nhận.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Calcitriol không gây tác dụng không mong muốn nếu không dùng quá nhu cầu của cơ thể. Tuy nhiên, cũng như vitamin D, nếu dùng calcitriol liều quá cao có thể gây những tác dụng

ngoại ý tương tự như khi quá liều vitamin D: hội chứng tăng calci huyết hoặc ngộ độc calci, (tùy theo mức độ và thời gian tăng calci huyết).

Nếu đồng thời bị tăng calci huyết và tăng phosphat huyết ($> 6 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, hay $> 1,9 \text{ mmol/l}$) có thể sẽ gây vôi hóa các phần mềm, có thể nhận thấy qua tia X.

Do có thời gian bán hủy ngắn, việc bình thường hóa một nồng độ cao của calci trong huyết tương chỉ cần khoảng vài ngày sau khi ngưng thuốc, nhanh hơn rất nhiều so với vitamin D₃.

** Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.*

QUÁ LIỀU

Calcitriol là một dẫn xuất của vitamin D, tất cả các trường hợp quá liều calcitriol sẽ cho những triệu chứng lâm sàng tương tự như đối với quá liều vitamin D. Nếu đồng thời có uống nhiều calci và phosphat với calcitriol, có thể gây các triệu chứng tương tự. Nồng độ calci cao trong dịch thẩm tách phản ánh có tăng calci huyết.

Dấu hiệu ngộ độc cấp tính vitamin D: chán ăn, nhức đầu, buồn nôn, táo bón.

Dấu hiệu ngộ độc mãn tính: loạn dưỡng (yếu ớt, sụt cân), rối loạn các giác quan, có thể bị sốt kèm theo khát, đa niệu, mất nước, vô cảm, ngưng tăng trưởng và nhiễm trùng đường tiểu. Ngộ độc mãn tính sẽ gây tăng calci huyết thứ phát với vôi hóa vô thận, cơ tim, phổi và tụy tạng.

Các biện pháp điều trị quá liều do uống nhầm bao gồm: rửa dạ dày lập tức hoặc gây nôn để tránh hấp thu thuốc vào máu. Dùng dầu paraffin để làm tăng đào thải thuốc qua phân. Tiến hành kiểm tra nhiều lần calci huyết. Nếu calci huyết vẫn còn cao, có thể dùng phosphat và corticoid, và dùng các biện pháp tăng bài niệu thích hợp.

BẢO QUẢN: Bảo quản trong hộp kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

** Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng.*

ĐÓNG GÓI: Hộp 6 vỉ x 10 viên nang mềm. Hộp 10 vỉ x 10 viên nang mềm

Sản xuất bởi

CÔNG TY TNHH PHIL INTER PHARMA

Số 25, Đường số 8, Khu Công nghiệp Việt Nam-Singapore, Thuận An, Bình Dương



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Lỗ Minh Hùng