

**Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**



## MIDATEKROL

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi ml siro chứa:

Thành phần dược chất:

Ambroxol hydroclorid 0,15 % (w/v) và clenbuterol hydroclorid 0,0001 % (w/v).

Thành phần tá dược: acid citric monohydrat, natri citrat dihydrat, methylparaben, propylparaben, sucrose, dung dịch sorbitol, hương cam, nước tinh khiết.

### 2. DẠNG BẢO CHẾ

Siro

Mô tả: Siro màu trắng, hương cam.

### 3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị các rối loạn hô hấp cấp tính và mạn tính tiến triển với triệu chứng co thắt phế quản và/hoặc hình thành dịch tiết trong phế quản, đặc biệt trong viêm phế quản và hen phế quản. Thuốc nên được sử dụng cho bệnh nhân không thể điều trị các triệu chứng bằng đường xông, hít.

### 4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

**Liều dùng**

Đối tượng sử dụng	Liều dùng	Tần suất dùng thuốc
Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi	15-20ml/ lần*	Ngày 2-3 lần
Trẻ em và thanh thiếu niên 6-12 tuổi (cân nặng 22-35 kg)	15 ml/ lần*	Ngày 2 lần
Trẻ em 4-6 tuổi (cân nặng 16-22 kg)	10 ml (1 gói)/ lần	Ngày 2 lần
Trẻ em 2-4 tuổi (cân nặng 12-16 kg)	7,5 ml/ lần*	Ngày 2 lần
Trẻ em từ 8-24 tháng (cân nặng 8-12 kg)	5 ml/ lần*	Ngày 2 lần
Trẻ sơ sinh đến 8 tháng (cân nặng 4-8 kg)	2,5 ml/ lần*	Ngày 2 lần

\*Các liều dùng không theo nguyên gói, sử dụng thuốc được đóng trong chai có kèm dụng cụ chia liều.

#### **Cách dùng**

Nên uống siro trong bữa ăn, uống với nước.

Những bệnh nhân nhạy cảm với thuốc giống giao cảm  $\beta_2$  thường cần liều hàng ngày thấp hơn liều khuyến cáo trung bình. Điều trị dần dần cũng có thể được chỉ định cho những bệnh nhân như vậy.

Không uống thuốc khi đang nằm.

### 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với ambroxol, clenbuterol hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Nhiễm độc giáp.
- Bệnh nhân phì đại cơ tim.
- Rối loạn nhịp tim nhanh.
- U tuỷ thượng thận.

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chỉ nên sử dụng thuốc giãn phế quản cường giao cảm khác đồng với MIDATEKROL dưới sự giám sát y tế nghiêm ngặt. Tuy nhiên, thuốc giãn phế quản kháng cholinergic có thể được hít đồng thời. Thuốc không thích hợp để điều trị triệu chứng các cơn hen suyễn cấp tính. Trong bệnh hen suyễn, liệu pháp hít phải được ưu tiên hơn.

Trong các trường hợp sau đây, MIDATEKROL chỉ nên sử dụng sau khi đánh giá lợi ích nguy cơ cẩn thận: bệnh đái tháo đường không được kiểm soát đầy đủ, đau tim gần đây, những thay đổi thực thể ở tim hoặc mạch máu nghiêm trọng, bệnh u tủy thượng thận hoặc cường giáp.

Với các loại thuốc chứa chất giống giao cảm, như MIDATEKROL, có thể ảnh hưởng tới tim mạch. Dữ liệu từ các nghiên cứu hậu mãi, cho thấy một số bằng chứng về sự xuất hiện thiếu máu cục bộ cơ tim, liên quan đến chất chủ vận beta. Vì vậy, bệnh nhân bị bệnh tim nặng (như bệnh tim thiếu máu cục bộ, rối loạn nhịp tim hoặc suy tim nặng) và những người đang điều trị với MIDATEKROL, nên được tư vấn để được hỗ trợ y tế trong trường hợp đau ngực hoặc các triệu chứng khác của bệnh tim nặng hơn. Phải đặc biệt chú ý với các triệu chứng như khó thở và đau ngực, vì chúng có thể có nguồn gốc từ hô hấp hoặc tim. Trong trường hợp tăng mức độ nặng về khó thở cấp tính và nhanh, bệnh nhân cần được tư vấn bởi bác sĩ ngay lập tức. Trong trường hợp sử dụng kéo dài, bệnh nhân nên được đánh giá lại để thêm hoặc tăng liệu pháp chống viêm (như corticosteroid dạng hít) để kiểm soát tình trạng viêm đường hô hấp.

Liệu pháp sử dụng chủ vận beta 2 có thể gây hạ kali máu nghiêm trọng. Tác dụng này có thể được tăng cường bằng cách điều trị đồng thời với các dẫn xuất của xanthin (theophyllin), corticosteroid và thuốc lợi tiểu, thận trọng với trường hợp hen suyễn nặng. Tình trạng thiếu oxy có thể làm trầm trọng thêm tác dụng của hạ kali máu trong nhịp tim. Trong tình huống này nên giám sát mức độ kali huyết thanh.

Đã có báo cáo về các phản ứng da nghiêm trọng như ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (NET) và phát ban mụn mủ lan tỏa cấp tính (AGEP) liên quan đến sử dụng ambroxol. Khi đó cần ngừng sử dụng thuốc và tìm trợ giúp y tế ngay lập tức.

Ở những bệnh nhân bị rối loạn nhu động phế quản liên quan đến tích tụ quá nhiều chất tiết, nên sử dụng MIDATEKROL một cách thận trọng do thành phần phân giải mucolytic của nó (ambroxol) có khả năng ảnh hưởng đến việc tắc nghẽn các chất tiết.

Ở bệnh nhân suy thận nặng, các chất chuyển hóa của ambroxol có thể bị tích tụ.

Thuốc có chứa sorbitol nên không dùng thuốc này cho bệnh nhân nhân không dung nạp fructose di truyền hiếm gặp.

MIDATEKROL chứa methylparaben, propylparaben

Dùng thuốc có thể gây ra các phản ứng dị ứng (có thể xảy ra chậm).

MIDATEKROL chứa sucrose

Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose- galactose hoặc thiếu hụt enzym sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

MIDATEKROL chứa sorbitol

Cần xem xét tác dụng hiệp đồng của các thuốc có chứa sorbitol (hay fructose) và lượng sorbitol (hay fructose) dùng theo chế độ ăn kiêng.

Hàm lượng sorbitol có trong thuốc uống có thể ảnh hưởng sinh khả dụng của các thuốc khác khi dùng chung.

0625  
CÓ  
ÁCH  
DU  
ĐÁ  
C T

## 7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

### *Phụ nữ có thai*

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, với liều clenbuterol quá cao, vượt quá liều tối đa được khuyến nghị hàng ngày, đã quan sát được tác dụng gây quái thai.

Ambroxol đi qua được hàng rào nhau thai. Không có tác động có hại nào được quan sát thấy khi sử dụng ambroxol liên quan đến khả năng sinh sản, mang thai, phát triển bào thai/ phôi thai và khả năng sinh đẻ. Trong khi mang thai và sau khi sinh, việc sử dụng ambroxol với liều lượng gây độc cho động vật gây ra sự chậm phát triển của con cái và giảm số lượng động vật mỗi lứa.

Vì vậy không khuyến cáo sử dụng MIDATEKROL, đặc biệt trong ba tháng đầu thai kỳ. Thực tế là clenbuterol có tác dụng ức chế các cơn co thắt tử cung, đặc biệt xem xét khi sử dụng trong những ngày cuối cùng trước khi chuyển dạ.

### *Phụ nữ cho con bú*

Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng clenbuterol và ambroxol được bài tiết trong sữa mẹ. Việc sử dụng MIDATEKROL trong khi cho con bú không được khuyến khích.

## 8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng của MIDATEKROL đối với khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên bệnh nhân nên được cảnh báo về khả năng xuất hiện một số tác dụng không mong muốn như chóng mặt trong quá trình điều trị với thuốc này. Do đó nên thận trọng trong lái xe và sử dụng máy móc. Nếu bệnh nhân thấy chóng mặt khi dùng thuốc thì cần tránh các công việc như lái xe hoặc sử dụng máy móc.

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

- Thuốc chẹn beta-adrenergic, thuốc kháng cholinergic, thuốc có nguồn gốc từ xanthin (theophylline) và corticosteroid có thể làm tăng tác dụng của clenbuterol. Khi dùng đồng thời các thuốc này hấp thụ toàn thân có thể làm tăng tác dụng không mong muốn của clenbuterol. Tác dụng của clenbuterol có thể bị đảo ngược bởi thuốc chẹn beta và ngược lại.
- Thận trọng với bệnh nhân sử dụng glycosid tim.
- Mặc dù thuốc không được chống chỉ định ở những bệnh nhân đang điều trị bằng monoaminoxidase (MAOIs) và thuốc chống trầm cảm ba vòng, MIDATEKROL nên dùng thận trọng cho những bệnh nhân này như tác dụng của thuốc chủ vận beta có thể tăng lên, với nguy cơ tác dụng phụ trên tim mạch.
- Khi hít phải thuốc gây mê halogen hóa, chẳng hạn như halothan, tricloethylen hoặc enfluran, có thể làm cơ tim nhạy cảm với tác dụng gây loạn nhịp của chất chủ vận beta. Bệnh nhân nên được thông báo để ngừng điều trị với MIDATEKROL bất cứ khi nào có thể, ít nhất 6 giờ trước khi gây mê dự kiến với thuốc mê halogen hóa.
- Việc sử dụng đồng thời MIDATEKROL với thuốc chống ho có thể gây ra tắc nghẽn dịch tiết do ức chế phản xạ ho để bài tiết đờm đã được hòa tan bởi ambroxol, nên phải cẩn thận với kết hợp này.
- Dùng đồng thời MIDATEKROL với kháng sinh (amoxicillin, cefuroxime, erythromycin) sẽ làm tăng nồng độ các kháng sinh này trong nhu mô phổi, làm tăng hiệu quả điều trị.

## 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tần suất xuất hiện các phản ứng phụ là: 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 ( $1/10\ 000 \leq ADR < 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $ADR < 1/10\ 000$ ) và không rõ (không ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

### Thường gặp:

- Rối loạn tâm thần: lo lắng.
- Bệnh tim: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.

**Ít gặp:**

- Bệnh đường tiêu hóa: nôn mửa, buồn nôn, tiêu chảy, khó tiêu, khô miệng.
- Rối loạn da và mô dưới da: phát ban.
- Rối loạn cơ xương và mô liên kết: co thắt cơ, đau cơ.

**Hiếm gặp:**

- Bệnh hệ thống miễn dịch: phản ứng quá mẫn.

**Không rõ:**

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ kali máu.
- Bệnh hệ thần kinh: chóng mặt.
- Bệnh tim: rối loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ cơ tim.
- Phản ứng phản vệ: sốc phản vệ, phù mạch, ngứa, hội chứng Stevens- Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, phát ban mụn mủ lan tỏa cấp tính.

## 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

**Quá liều:**

- Các triệu chứng quá liều với clenbuterol:

Các triệu chứng dự kiến trong trường hợp quá liều với clenbuterol là do kích thích beta quá mức, với các triệu chứng tăng đường huyết, tăng huyết áp, hạ huyết áp, tăng áp lực mạch, cơn đau thắt ngực và rối loạn nhịp tim. Kết quả có thể đe dọa tính mạng và tử vong. Nhiễm toan chuyển hóa cũng đã được quan sát thấy khi dùng quá liều clenbuterol.

- Các triệu chứng quá liều ambroxol: cho đến nay không có triệu chứng cụ thể của quá liều ambroxol ở người được báo cáo.

**Cách xử trí:** Điều trị bằng cách ngừng sử dụng MIDATEKROL, cùng với điều trị triệu chứng thích hợp.

+ Thuốc chẹn thụ thể beta, tốt nhất là chẹn beta chọn lọc, thích hợp làm thuốc giải độc. Tuy nhiên phải tính đến nguy cơ tăng tắc nghẽn phế quản, và liều của thuốc chẹn beta nên điều chỉnh ở những bệnh nhân bị hen phế quản.

## 12. ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

**Nhóm dược lý:** Thuốc giãn phế quản/Thuốc chống hen suyễn (Thuốc cường giao cảm,  $\beta_2$ -Adrenergic)

**Mã ATC:** R03CC

**Cơ chế tác dụng:**

Thuốc kết hợp bao gồm thuốc kích thích giao cảm  $\beta_2$  (clenbuterol) và thuốc tiêu chất nhầy (ambroxol). Các hoạt chất này bổ sung tác dụng cho nhau trong điều trị các bệnh tắc nghẽn đường hô hấp do đặc tính dược lực học của chúng: Clenbuterol làm giảm co thắt phế quản và kích hoạt tần số nhịp của biểu mô có lông chuyển; ambroxol có tác dụng chất nhầy và vận động bài tiết trong đường phế quản. Cả hai hoạt chất đều kích hoạt hệ thống vận chuyển chất nhầy khí quản theo những cách khác nhau, cải thiện việc mở hệ thống phế quản và do đó thông khí.

**Clenbuterol**

Clenbuterol là một chất giao cảm tác dụng trực tiếp với tính chọn lọc chủ yếu là  $\beta_2$ . Nó gây thư giãn các cơ trơn trong phế quản và mạch máu và thư giãn cơ tử cung thông qua kích thích thụ thể  $\beta_2$ .

Clenbuterol cũng có tác dụng chống dị ứng bằng cách ức chế sự giải phóng các chất trung gian từ tế bào mast. Hơn nữa, có thể thấy sự gia tăng vận chuyển chất nhầy trong hệ thống phế quản.

5-  
TY  
HUU  
HAM  
IIN  
1-7

Hoạt động này được thực hiện thông qua hoạt hóa adenylate cyclase, dẫn đến sự tích tụ 3,5-adenosine monophosphate vòng (c-AMP), từ đó ức chế các yếu tố co giãn của cơ trơn.

Tác dụng giống giao cảm  $\beta_2$  của clenbuterol có tác dụng chọn lọc phế quản tương đối mạnh, tác dụng của nó đối với tim - chẳng hạn như tăng nhịp tim và tăng khả năng co bóp (tác dụng tăng co bóp cơ tim và điều hòa nhịp tim) - có thể được giải thích bằng những hậu quả gián tiếp của tác động lên mạch máu.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng với liều cao, clenbuterol - cũng như các thuốc giống giao cảm  $\beta_2$  khác - đã được mô tả là chứng phi đại cơ vân. Cơ chế của tác dụng này vẫn chưa rõ ràng. Việc giảm sự thoái hóa protein qua trung gian thụ thể  $\beta$  của tế bào cơ sẽ được thảo luận. Ý nghĩa của những phát hiện này đối với con người vẫn chưa rõ ràng.

Tác dụng co thắt phế quản của clenbuterol mỗi os bắt đầu sau 5-20 phút. Thời gian tác dụng lên tới 14 giờ.

### **Ambroxol**

Ambroxol, một benzylamin được thay thế, là một chất chuyển hóa của bromhexin. Nó khác với bromhexin là không có nhóm methyl và đưa nhóm hydroxyl vào vị trí para-trans của vòng cyclohexyl.

Các nghiên cứu cho thấy tác dụng tiết và vận động bài tiết trong đường phế quản. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, nó làm tăng tỷ lệ bài tiết phế quản huyết thanh. Bằng cách giảm độ nhớt và kích hoạt biểu mô có lông, việc loại bỏ chất nhầy sẽ được thúc đẩy. Ambroxol kích hoạt hệ thống chất hoạt động bề mặt bằng cách tấn công trực tiếp vào tế bào phổi loại 2 của phế nang và tế bào Clara trong đường dẫn khí nhỏ. Nó thúc đẩy sự hình thành và bài tiết chất hoạt động bề mặt ở vùng phế nang và phế quản của phổi thai nhi và người trưởng thành. Những tác dụng này đã được chứng minh trong nuôi cấy tế bào và in vivo trên nhiều loài khác nhau. Trung bình, tác dụng xảy ra sau 30 phút khi dùng đường uống và kéo dài 6-12 giờ tùy theo liều lượng duy nhất.

Hơn nữa, tác dụng chống viêm và chống oxy hóa của ambroxol đã được tìm thấy trong các nghiên cứu tiền lâm sàng khác nhau. Sự giải phóng cytokin từ các tế bào đơn nhân và đa nhân của máu và mô bị giảm đáng kể bởi ambroxol trong ống nghiệm. Sự liên quan về mặt lâm sàng vẫn chưa được bắt nguồn từ điều này.

## **13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

### **Hấp thu**

Clenbuterol: sau khi uống clenbuterol ở người, sự hấp thu xảy ra nhanh chóng và hoàn toàn. Thời gian bán hủy là 1 giờ.

Ambroxol: được hấp thu hoàn toàn sau khi uống (sinh khả dụng khoảng 80%, vì 1/3 liều được chuyển hóa lần đầu qua gan). Khi uống lúc đói, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khoảng 2,5 giờ. Thời gian bán thải trung bình khoảng 9-10 giờ.

### **Phân bố**

Clenbuterol: Sự phân bố tương ứng với một mô hình hai ngăn mở với ngăn bên. Duy trì mức trong huyết tương là đủ. Khoảng cách 12 giờ giữa các liều.

Ambroxol: ambroxol liên kết khoảng 90% với protein huyết tương. Nồng độ có hiệu quả điều trị trong huyết tương là 30ng/ml và chắc chắn đạt được sau khi uống 2 x 30 mg/ ngày (nồng độ cân bằng động xấp xỉ 50 ng/ml).

### **Chuyển hóa**

Clenbuterol: ở người có 5 chất chuyển hóa.



Ambroxol: ambroxol được chuyển hóa thành một số chất chuyển hóa không hoạt động, hầu hết bị loại bỏ dưới dạng liên hợp tan trong nước (ví dụ: glucoronid)

**Thải trừ**

Clenbuterol: thanh thải huyết tương diễn ra trong hai giai đoạn, thời gian bán thải của pha alpha là một giờ và pha beta là 34 giờ. Sự thải trừ chủ yếu diễn ra qua thận (87% sau 168 giờ).

Ambroxol: sau khi tiêm tĩnh mạch, 95% hoạt chất được thải trừ trong nước tiểu và sau khi uống là 85%. Dưới 10% bị thải trừ dưới dạng ambroxol không chuyển hóa.

**14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 20 gói x 10 ml, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 30 gói x 10 ml, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 1 chai 30ml, 60ml, 100ml, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng

**15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

**16. HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Hạn dùng sau mở nắp với quy cách đóng gói là chai: sử dụng trong vòng 30 ngày.

**17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** Tiêu chuẩn cơ sở

**18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

**CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG-(TNHH)**

Địa chỉ: TS 509, tờ bản đồ số 01, cụm CN Hạp Lĩnh, phường Hạp Lĩnh, TP.Bắc Ninh, tỉnh Bắc Ninh, Việt Nam.