



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nang mềm

MASAK

Thuốc này chỉ dùng theo đơn

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN

Mỗi viên nang mềm chứa:

Calcitriol0,25 mcg.

Tá dược: *Butylated hydroxytoluen (BHT), 2-tert-Butyl-4-methoxyphenol (BHA), myritol 318 pH (medium chained triglycerid), gelatin 200 bloom, glycerin, methyl paraben, propyl paraben, sorbitol lỏng, ethyl vanillin, titan dioxyd, màu quinolin yellow, màu sunset yellow.*

2. MÔ TẢ SẢN PHẨM:

Viên nang mềm hình oval, màu cam, bên trong chứa dịch thuốc trong không màu.

3. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

4. DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Vitamin D và các chất tương tự. **Mã ATC:** A11CC04.

Calcitriol là dạng có hoạt tính mạnh nhất đã được biết của vitamin D₃ trong việc kích thích vận chuyển calci ở ruột, thường được hình thành ở thận từ tiền chất trung gian 25-hydroxycholecalciferol. Ở liều sinh lý, calcitriol làm tăng sự hấp thu calci và phosphat ở ruột và đóng vai trò quan trọng trong việc điều tiết sự khoáng hóa xương. Giảm sản xuất calcitriol ở bệnh nhân suy thận mạn góp phần vào sự bất thường chuyển hóa khoáng chất.

Calcitriol tác dụng sinh học qua trung gian thụ thể vitamin D, một thụ thể nằm trong nhân hormon có trong hầu hết các loại tế bào và đóng vai trò như một yếu tố phiên mã được hoạt hóa bởi ligand, gắn vào các vị trí trên DNA để điều hòa biểu hiện gen đích.

MASAK là một dạng bào chế tổng hợp của calcitriol, được dùng đường uống cho bệnh nhân suy thận mạn để bù lại sự suy giảm sản xuất calcitriol nội sinh khi tốc độ lọc cầu thận giảm xuống dưới 30 ml/ phút. Do đó, sự kém hấp thu calci và phosphat ở ruột và hậu quả hạ calci huyết được cải thiện, từ đó phục hồi các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh về xương.

Ở những bệnh nhân đã được chẩn đoán loãng xương sau mãn kinh, calcitriol làm tăng hấp thu calci, tăng nồng độ calcitriol trong tuần hoàn và giảm tần số gãy xương cột sống.

Tác dụng khởi phát và đảo ngược của calcitriol nhanh hơn so với các hợp chất có hoạt tính khác của vitamin D và việc điều chỉnh liều có thể đạt được sớm hơn và chính xác hơn. Những tác dụng khi vô ý quá liều cũng có thể được phục hồi dễ dàng hơn.

5. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Calcitriol hấp thu nhanh từ ruột. Ở người khỏe mạnh sau khi uống liều đơn 0,25 - 1 mcg calcitriol, nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được trong vòng 2 - 6 giờ.

Sau khi uống liều đơn 0,5 mcg calcitriol ở người khỏe mạnh, nồng độ calcitriol trung bình trong huyết thanh tăng từ nồng độ ban đầu $40,0 \pm 4,4$ pg/ ml đến $60,0 \pm 4,4$ pg/ ml sau 2 giờ, sau đó giảm xuống $53,0 \pm 6,9$ pg/ ml sau 4 giờ, $50,0 \pm 7,0$ sau 8 giờ, $44 \pm 4,6$ pg/ ml sau 12 giờ và $41,5 \pm 5,1$ pg/ ml sau 24 giờ.

Phân bố

Trong quá trình vận chuyển trong máu ở nồng độ sinh lý, calcitriol chủ yếu liên kết với một protein mang vitamin D đặc hiệu (DBP), một lượng nhỏ liên kết lipoprotein và albumin. Ở nồng độ calcitriol trong máu cao hơn, DBP dường như bị bão hòa, tỷ lệ calcitriol liên kết lipoprotein và albumin tăng lên.

Chuyển hóa

Calcitriol được hydroxyl hóa và oxy hóa ở thận và gan bởi một enzym cytochrom P450 đặc hiệu là CYP24A1.

Một số chất chuyển hóa với các mức độ khác nhau của vitamin D đã được xác định.

Thải trừ

Thời gian bán thải của calcitriol trong huyết tương khoảng từ 5 đến 8 giờ. Tuy nhiên, tác dụng dược lý của một liều đơn calcitriol kéo dài trong ít nhất 4 ngày. Động học hấp thu và thải trừ của calcitriol vẫn tuyến tính trong một khoảng liều rất rộng và lên đến 165 mcg liều đơn. Calcitriol được thải trừ qua mật và có thể trải qua chu trình gan ruột.

6. CHỈ ĐỊNH

Loãng xương sau mãn kinh. Loạn dưỡng xương do thận ở bệnh nhân suy thận mãn. Thiếu năng tuyến cận giáp nguyên phát, thiếu năng tuyến cận giáp sau phẫu thuật, thiếu năng tuyến cận giáp giả. Còi xương đáp ứng với vitamin D. Còi xương kháng vitamin D, kèm theo giảm phosphat huyết.

7. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

Cách dùng:

Thuốc chỉ dùng đường uống.

Liều dùng của calcitriol nên được điều chỉnh một cách thận trọng cho từng bệnh nhân dựa trên đáp ứng sinh học để tránh tăng calci huyết.

Hiệu quả điều trị phụ thuộc một phần vào việc bổ sung calci hàng ngày đầy đủ, cần được tăng cường bằng cách thay đổi chế độ ăn hoặc dùng các chế phẩm bổ sung nếu cần thiết.

Uống nguyên viên thuốc với nước.

Liều dùng:

Người lớn (18 - 65 tuổi):

Loãng xương do thận

Liều khởi đầu hàng ngày là 0,25 mcg calcitriol. Ở bệnh nhân có nồng độ calci bình thường hoặc giảm nhẹ, dùng liều 0,25 mcg cách ngày là đủ. Nếu không đạt được đáp ứng mong muốn trên các chỉ số sinh hóa và biểu hiện lâm sàng của bệnh trong vòng 2 - 4 tuần, liều hàng ngày có thể tăng thêm 0,25 mcg sau các khoảng 2 - 4 tuần. Trong giai đoạn xác định liều cho bệnh nhân, nên tiến hành kiểm tra nồng độ calci huyết thanh ít nhất 2 lần/ tuần. Nếu calci huyết thanh tăng lên 1 mg/ 100 ml (250 mcmol/ l) trên mức bình thường (9 - 11 mg/ 100 ml hoặc 2250 - 2750 mcmol/ l), hoặc creatinin huyết thanh tăng lên > 120 mcmol/ l, nên ngừng ngay điều trị với calcitriol cho đến khi calci huyết trở lại mức bình thường trước đó. Hầu hết bệnh nhân đáp ứng với liều từ 0,5 mcg đến 1 mcg/ ngày.

Uống calcitriol liều cao ngắt ngày (pulse therapy) với liều khởi đầu 0,1 mcg/ kg/ tuần, chia 2 đến 3 liều bằng nhau, uống sau khi kết thúc thẩm tách cho thấy có hiệu quả ở bệnh nhân loạn dưỡng xương không đáp ứng với liệu pháp điều trị liên tục. Tổng liều tích lũy tối đa mỗi tuần không nên quá 12 mcg.

Loãng xương sau mãn kinh

Liều khuyến cáo 0,25 mcg x 2 lần/ ngày.

Cần kiểm tra nồng độ calci và creatinin huyết thanh sau 1, 3 và 6 tháng và sau đó là định kỳ 6 tháng.

Thiếu năng tuyến cận giáp và còi xương kháng vitamin D:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 0,25 mcg/ ngày. Nếu không thấy có đáp ứng mong muốn trên các chỉ số sinh hóa và biểu hiện lâm sàng, có thể tăng liều thêm 0,25 mcg/ ngày sau các khoảng 2 - 4 tuần. Trong thời gian chỉnh liều, kiểm tra calci huyết thanh ít nhất 2 lần/ tuần và nếu có tăng

calci huyết xảy ra, nên ngưng thuốc ngay cho đến khi mức calci huyết trở lại mức bình thường. Cũng nên cân nhắc giảm liều cho bệnh nhân.

Chứng kém hấp thu đôi khi được ghi nhận ở bệnh nhân thiếu năng tuyến cận giáp, do đó, có thể cần dùng liều cao hơn ở những trường hợp này.

Người cao tuổi (> 65 tuổi):

Dữ liệu về việc dùng thuốc ở bệnh nhân trên 65 tuổi còn hạn chế. Thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi. Không cần thiết phải chỉnh liều.

Trẻ em (< 18 tuổi):

An toàn và hiệu quả của viên nang calcitriol ở trẻ em chưa được nghiên cứu đầy đủ để đưa ra liều khuyến cáo thích hợp. Thông tin về việc dùng thuốc ở trẻ em còn hạn chế. Không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em.

8. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với calcitriol (hoặc các thuốc cùng nhóm) hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Các bệnh liên quan tăng calci huyết.

Bệnh nhân có bằng chứng vôi hóa di căn.

Bệnh nhân có bằng chứng ngộ độc vitamin D.

9. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Có một mối tương quan chặt chẽ giữa điều trị bằng calcitriol và tăng calci huyết.

Tất cả các hợp chất vitamin D khác và dẫn xuất của chúng, bao gồm các biệt dược hoặc các loại thực phẩm có thể làm tăng vitamin D nên được loại bỏ trong quá trình điều trị với calcitriol. Sự gia tăng đột ngột lượng calci bổ sung do thay đổi chế độ ăn (như tăng tiêu thụ các sản phẩm từ sữa) hoặc bổ sung không có kiểm soát các chế phẩm chứa calci có thể gây tăng calci huyết. Bệnh nhân và gia đình của họ nên biết rằng việc tuân thủ nghiêm ngặt chế độ ăn uống theo hướng dẫn là bắt buộc và họ cần được hướng dẫn cách nhận biết các triệu chứng tăng calci huyết.

Ngay khi nồng độ calci huyết thanh tăng lên 1 mg/ 100 ml (250 mcmol/ l) trên mức bình thường (9 - 11 mg/ 100 ml hoặc 2250 - 2750 mcmol/ l) hoặc creatinin huyết thanh tăng lên >120 mcmol/ l, nên ngưng ngay điều trị với calcitriol cho đến khi calci huyết trở về mức bình thường trước đó.

Bệnh nhân không thể di chuyển, ví dụ như bệnh nhân vừa phẫu thuật, có nguy cơ cao tăng calci huyết.

Calcitriol làm tăng phosphat vô cơ trong huyết thanh. Trong khi đây là tác dụng mong muốn ở bệnh nhân hạ phosphat huyết, cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận do nguy cơ vôi hóa lạc chỗ. Trong những trường hợp này, nồng độ phosphat huyết tương nên được duy trì ở mức bình thường (2 - 5 mg/ 100 ml hoặc 0,65 - 1,62 mmol/ l) bằng cách uống các thuốc gắn phosphat thích hợp hoặc chế độ ăn giảm phosphat.

Các chế phẩm Ca x P huyết thanh không nên vượt quá 70 mg²/ dl².

Bệnh nhân bị còi xương kháng vitamin D (hạ phosphat huyết có tính gia đình) đang được điều trị với calcitriol phải tiếp tục liệu pháp phosphat đường uống của họ. Tuy nhiên, sự kích thích hấp thu phosphat ở ruột bằng calcitriol nên được cân nhắc vì tác dụng này có thể thay đổi nhu cầu bổ sung phosphat. Do calcitriol là chất chuyển hóa của vitamin D có hiệu quả nhất, không nên chỉ định các chế phẩm vitamin D khác trong khi điều trị với calcitriol, từ đó đảm bảo tránh được tăng vitamin D.

Nếu bệnh nhân được chuyển từ sử dụng một chế phẩm vitamin D tác dụng kéo dài (như ergocalciferol (vitamin D₂) hoặc colecalciferol) sang calcitriol, có thể mất vài tháng để mức ergocalciferol trong máu trở về giá trị ban đầu, do đó làm tăng nguy cơ tăng calci huyết.

Bệnh nhân có chức năng thận bình thường uống calcitriol cần tránh mất nước. Nên duy trì uống nước đầy đủ.

Bệnh nhân có chức năng thận bình thường, tăng calci huyết mạn tính có thể liên quan với sự tăng creatinin huyết thanh.

MASAK có chứa sorbitol. Bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp kém dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng.

MASAK có chứa màu quinolin yellow dye, màu sunset yellow, methyl paraben và ethyl paraben có thể gây dị ứng.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ mang thai

An toàn của calcitriol trong thai kì chưa được thiết lập.

Đã có hẹp động mạch chủ trên van ở thai nhi thỏ khi cho thỏ mang thai uống liều gần từ vong vitamin D. Không có bằng chứng cho thấy vitamin D gây quái thai ở người ngay cả ở liều rất cao. Chỉ nên dùng calcitriol trong thời kỳ mang thai khi lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Calcitriol ngoại sinh có thể đi vào sữa mẹ. Theo quan điểm về nguy cơ tăng calci huyết ở người mẹ và các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra cho trẻ bú, người mẹ có thể cho con bú trong khi đang điều trị với calcitriol, miễn là nồng độ calci huyết thanh của người mẹ và trẻ được theo dõi.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐỐI LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Dựa trên các thông tin dược lực học của các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo, calcitriol có thể an toàn hoặc không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

10. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Các hướng dẫn về chế độ ăn, đặc biệt là liên quan bổ sung calci, nên được theo dõi chặt chẽ, tránh sử dụng không kiểm soát các chế phẩm chứa calci.

Điều trị đồng thời với lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nguy cơ tăng calci huyết. Liều calcitriol cần được xác định một cách cẩn thận ở bệnh nhân đang điều trị với digitalis, vì tăng calci huyết ở những bệnh nhân này có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim.

Tồn tại mối quan hệ đối kháng chức năng giữa các chất tương tự vitamin D (thúc đẩy hấp thu calci) và corticosteroid (ức chế hấp thu calci).

Các thuốc chứa maggesi (như các thuốc kháng acid) có thể gây tăng maggesi huyết, do đó không nên dùng những thuốc này trong khi đang điều trị với calcitriol ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo mạn tính.

Do calcitriol cũng có ảnh hưởng đến sự vận chuyển phosphat ở ruột, thận và xương, liều của các thuốc gắn phosphat phải được điều chỉnh dựa trên nồng độ phosphat huyết thanh (giá trị bình thường: 2 - 5 mg/ 100 ml, hoặc 0,65 - 1,62 mmol/ l).

Bệnh nhân còi xương kháng vitamin D (hạ phosphat huyết có tính gia đình) cần tiếp tục liệu pháp phosphat đường uống. Tuy nhiên, cần cân nhắc khả năng kích thích sự hấp thu phosphat ở ruột vì tác dụng này có thể thay đổi nhu cầu bổ sung phosphat.

Các chất bất giữ acid mật bao gồm cholestyramin và sevelamer có thể làm giảm hấp thu các vitamin tan trong dầu ở ruột và do đó có thể làm giảm hấp thu calcitriol ở ruột.

11. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tăng calci huyết.

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng calci huyết.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Thần kinh: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn.

Da và các mô dưới da: Phát ban.

Thận - tiết niệu: Nhiễm trùng đường tiểu.

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn.

Tiêu hóa: Nôn.

Xét nghiệm: Tăng creatinin huyết.

Chưa rõ tần suất

Miễn dịch: Quá mẫn, mề đay.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Uống nhiều, mất nước, giảm cân.

Tâm thần: Hờ hững, rối loạn tâm thần.

Thần kinh: Yếu cơ, rối loạn cảm giác, buồn ngủ.

Tim: Loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Táo bón, đau vùng bụng trên, liệt ruột.

Da và mô dưới da: Ban đỏ, ngứa.

Cơ - xương và mô liên kết: Chậm phát triển.

Thận - tiết niệu: Đa niệu, tiểu đêm.

Toàn thân và nơi sử dụng: Nhiễm calci, sốt, khát.

Do calcitriol có hoạt tính vitamin D mạnh, các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra tương tự như khi uống quá liều vitamin D, như hội chứng tăng calci huyết hoặc ngộ độc calci (phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng và thời gian tăng calci huyết). Các triệu chứng cấp đôi khi gặp phải bao gồm chán ăn, nhức đầu, buồn nôn, nôn, đau bụng hoặc đau vùng bụng trên và táo bón.

Do calcitriol có thời gian bán thải ngắn, các nghiên cứu dược động học cho thấy nồng độ calci huyết thanh cao sẽ trở lại bình thường sau một vài ngày ngưng điều trị, nhanh hơn nhiều so với điều trị bằng các chế phẩm vitamin D₃.

Các tác dụng mạn tính có thể bao gồm yếu cơ, giảm cân, rối loạn cảm giác, sốt, khát, uống nhiều, đa niệu, mất nước, hờ hững, chậm phát triển và nhiễm trùng đường tiểu.

Tăng calci huyết đồng thời tăng phosphat huyết > 6 mg/ 100 ml hoặc > 1,9 mmol/ l, nhiễm calci có thể xảy ra, có thể thấy khi chụp X quang.

Phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban, ban đỏ, ngứa và mề đay có thể xảy ra ở những người nhạy cảm.

Xét nghiệm bất thường

Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, tăng calci huyết mạn có thể liên quan tăng creatinin huyết.

Tác dụng không mong muốn sau khi đưa thuốc ra thị trường:

Số lượng các tác dụng không mong muốn được báo cáo từ lâm sàng là rất thấp với từng tác dụng, bao gồm tăng calci huyết, xảy ra với tỷ lệ 0,001% hoặc thấp hơn.

Hướng dẫn xử trí ADR:

Ngưng dùng thuốc nếu xảy ra phản ứng quá mẫn.

Nếu xuất hiện tăng calci huyết, cần ngừng thuốc cho tới khi calci huyết trở về bình thường.

Thuốc có thể có những tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

12. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Điều trị tăng calci huyết có triệu chứng.

Do calcitriol là một dẫn xuất của vitamin D, các triệu chứng khi quá liều cũng tương tự như khi quá liều vitamin D. Dùng liều cao calci và phosphat đồng thời với calcitriol có thể dẫn đến các triệu chứng tương tự. Chế phẩm Ca x P huyết thanh không nên vượt quá 70 mg²/ dl². Nồng độ calci cao khi thẩm tách có thể góp phần gây tăng calci huyết.

Các triệu chứng cấp của ngộ độc vitamin D: Loạn dưỡng (yếu sức, giảm cân), rối loạn cảm giác, có thể có sốt kèm khát, đa niệu, mất nước, hờ hững, chậm tăng trưởng và nhiễm trùng đường tiểu. Tăng calci huyết xảy ra sau đó, cùng với vôi hóa di căn ở vỏ thận, tim, phổi và tụy.

Các biện pháp sau đây cần được cân nhắc khi điều trị quá liều: Rửa dạ dày ngay lập tức hoặc gây nôn để ngăn hấp thu thêm thuốc. Dùng parafin lỏng để thúc đẩy bài tiết qua phân. Nên kiểm tra lặp lại calci huyết thanh. Nếu calci huyết thanh tăng kéo dài, có thể cho bệnh nhân dùng phosphat và corticosteroid và các biện pháp gây lợi tiểu thích hợp.

Tăng calci huyết ở mức cao hơn (> 3,2 mmol/ l) có thể gây suy thận, đặc biệt là khi nồng độ phosphat huyết bình thường hoặc tăng do suy giảm chức năng thận.

Nếu tăng calci huyết xảy ra sau khi điều trị kéo dài, nên ngưng điều trị với calcitriol cho đến khi nồng độ calci huyết tương trở lại bình thường. Một chế độ ăn giảm calci sẽ làm tăng tốc độ phục

hồi này. Calcitriol sau đó có thể bắt đầu sử dụng lại với liều thấp hơn hoặc liều tương tự nhưng ít thường xuyên hơn trước đó.

Ở bệnh nhân được điều trị bằng thẩm tách máu liên tục, khi thẩm tách, calci nồng độ thấp có thể được sử dụng. Tuy nhiên, calci nồng độ cao có thể góp phần gây tăng calci huyết.

13. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO: Không dùng quá liều chỉ định.

14. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



DAVIPHARM

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

15. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Ds. Nguyễn Tấn Anh Thi



✓



*TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng*