

Rx

Calmio



**Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:**

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Để xa tầm tay trẻ em.*

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

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

**THUỐC DÙNG NGOÀI**

**1. Thành phần công thức thuốc**

**Thành phần hoạt chất:**

Calcipotriol (dưới dạng Calcipotriol monohydrat) 0,005 %w/w

Betamethason dipropionat 0,0643 %w/w

**Thành phần tá dược:** Liquid paraffin, hydrogenated castor oil, phenoxyethyl caprylate, tocopherol acetate.

**2. Dạng bào chế:** Gel.

**Mô tả đặc điểm thuốc:** Gel trong suốt, không màu hoặc màu trắng nhạt.

**3. Chỉ định**

Điều trị tại chỗ bệnh vẩy nến da đầu ở người lớn. Điều trị tại chỗ bệnh vẩy nến mảng thông thường không phải ở da đầu từ nhẹ đến trung bình ở người lớn.

**4. Liều dùng – Cách dùng**

**Liều dùng**

Nên bôi thuốc vào vùng da bị tổn thương một lần mỗi ngày. Thời gian điều trị khuyến cáo là 4 tuần đối với vùng da đầu và 8 tuần với vùng “không phải da đầu”. Nếu cần thiết tiếp tục điều trị hoặc bắt đầu lại việc điều trị sau thời gian này, việc điều trị nên được tiếp tục sau khi kiểm tra về mặt y học và dưới sự giám sát y tế thường xuyên.

Khi sử dụng các sản phẩm thuốc có chứa calcipotriol, liều hàng ngày tối đa không được vượt quá 15g. Diện tích bề mặt cơ thể được điều trị với các sản phẩm có chứa calcipotriol không nên vượt qua 30%.

**Nếu sử dụng cho da đầu**

Tất cả vùng da đầu bị tổn thương có thể điều trị với gel calcipotriol/betamethason. Thông thường một lượng từ 1g đến 4g mỗi ngày là đủ cho điều trị ở da đầu (4g tương đương với một thìa cà phê).

**Các đối tượng đặc biệt**

**Suy gan và thận**

Tính an toàn và hiệu quả của gel calcipotriol/betamethason ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan nặng chưa được đánh giá.

**Trẻ em**



Tính an toàn và hiệu quả của gel calcipotriol/betamethason ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu sẵn có hiện nay ở trẻ em tuổi từ 12 đến 17 đã được trình bày trong phần Tác dụng không mong muốn và Đặc tính dược lực học, nhưng không đưa ra khuyến cáo về liều dùng.

### **Cách dùng**

Dùng ngoài da

Không nên bôi thuốc trực tiếp vào mắt hoặc mắt. Để đạt được hiệu quả tối ưu, khuyến cáo không tắm hoặc gội đầu ngay sau khi bôi thuốc. Giữ thuốc trên da suốt cả ngày hoặc qua đêm.

*Khi sử dụng lọ thuốc*

Lắc lọ trước khi sử dụng và bôi thuốc vào vùng da bị tổn thương. Nên rửa tay sau khi sử dụng.

### **5. Chống chỉ định**

Mẫn cảm với hoạt chất hay bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

Chống chỉ định trong vảy nến đỏ da, tróc vảy và mụn mủ.

Chống chỉ định cho những người bị rối loạn chuyển hoá calci do trong thành phần thuốc có chứa calcipotriol.

Do thành phần thuốc có chứa corticosteroid nên chống chỉ định trong những trường hợp sau: tổn thương ở da do virus (như herpes hay varicella), nấm hay nhiễm trùng ngoài da do vi khuẩn, nhiễm ký sinh trùng, biểu hiện ngoài da của bệnh lao, viêm da quanh miệng, teo da, teo da vằn sọc, dễ vỡ tĩnh mạch da, bệnh vảy cá, mụn trứng cá thông thường, mụn trứng cá đỏ, trứng cá đỏ, các vết loét và vết thương.

### **6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

Ghi chú: betamethason dipropionat 0,643mg/g tương đương betamethason 0,5mg/g.

Thuốc chứa steroid nhóm III mạnh và phải tránh điều trị đồng thời với các steroid khác. Các tác dụng không mong muốn được tìm thấy có liên quan với điều trị corticosteroid toàn thân như ức chế tuyến thượng thận hoặc tác động đến sự kiểm soát chuyển hóa đái tháo đường cũng có thể xảy ra khi điều trị tại chỗ corticosteroid do sự hấp thu toàn thân.

Tránh phủ kín khi bôi thuốc do làm tăng sự hấp thu corticosteroid toàn thân. Tránh bôi lên vùng rộng da bị tổn thương, trên niêm mạc hay nếp gấp da do làm tăng hấp thu corticosteroid toàn thân.

Trong một nghiên cứu trên những bệnh nhân bị vảy nến da đầu và vảy nến toàn thân diện rộng dùng phối hợp gel calcipotriol 50mcg/g+ betamethason 0,5mg/g liều cao (bôi trên da đầu) và liều cao chế phẩm thuốc mỡ calcipotriol 50mcg/g+ betamethason 0,5mg/g (bôi trên người), 5 trong số 32 bệnh nhân có biểu hiện giảm đáp ứng cortisol trên hormon adrenocorticotropic (ACTH) sau 4 tuần điều trị.

#### Rối loạn thị giác

Rối loạn thị giác có thể xảy ra khi sử dụng corticosteroid toàn thân và tại chỗ. Nếu bệnh nhân có các triệu chứng như mờ mắt hoặc rối loạn thị giác khác, bệnh nhân nên được xem xét giới thiệu đến bác sĩ nhãn khoa để đánh giá các nguyên nhân có thể bao gồm đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp hoặc các bệnh hiếm gặp như bệnh hắc võng mạc huyết thanh trung tâm (CSCR) có biểu hiện đã được báo cáo sau khi sử dụng corticosteroid toàn thân và tại chỗ.

#### Ảnh hưởng trên chuyển hóa calci

Do có chứa calcipotriol, tăng calci huyết có thể xảy ra nếu vượt quá liều tối đa hàng ngày (15g). Calci huyết thanh sẽ trở về bình thường khi ngừng điều trị. Để giảm thiểu nguy cơ tăng calci huyết phải tuân theo những khuyến cáo liên quan đến calcipotriol.

#### Các phản ứng không mong muốn tại chỗ

Thuốc có chứa một steroid nhóm III mạnh nên tránh dùng cùng với một loại steroid khác trên vùng điều trị.

Da mặt và bộ phận sinh dục rất nhạy cảm với corticosteroid. Không nên sử dụng thuốc này cho những vùng da trên.

Bệnh nhân phải được hướng dẫn sử dụng đúng cách thuốc để tránh bôi và tình cờ làm rơi vào mặt, miệng và mắt. Phải rửa sạch tay sau khi bôi thuốc để tránh dấy thuốc vào các vùng này.

#### Các nhiễm trùng da đồng thời.

Khi tổn thương trở thành nhiễm trùng thứ phát, nên điều trị bằng thuốc chống nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, nếu nhiễm trùng nặng thêm cần ngừng điều trị với corticosteroid.

#### Ngừng điều trị

Khi điều trị bệnh vẩy nến bằng corticosteroid tại chỗ, có thể xảy ra nguy cơ bị vẩy nến mụn mủ nói chung hoặc phản ứng ngược khi ngừng điều trị. Vì vậy cần tiếp tục giám sát y tế giai đoạn sau điều trị.

#### Sử dụng trong thời gian dài

Việc sử dụng trong thời gian dài làm tăng nguy cơ các phản ứng có hại của corticosteroid toàn thân và tại chỗ. Nên ngừng điều trị trong những trường hợp có các phản ứng có hại xảy ra do việc dùng corticosteroid trong thời gian dài.

#### Sử dụng không được đánh giá

Không có kinh nghiệm về sử dụng thuốc cho bệnh vẩy nến lõm đốm.

#### Điều trị đồng thời và tiếp xúc với tia UV

Thuốc mỡ chứa calcipotriol 50mcg/g và betamethason 0,5mg/g dùng cho các thương tổn vẩy nến toàn thân đã được sử dụng kết hợp với gel calcipotriol 50mcg/g và betamethason 0,5mg/g trong các thương tổn vẩy nến da đầu, nhưng kinh nghiệm còn hạn chế trong việc kết hợp gel calcipotriol 50mcg/g và betamethason 0,5mg/g với các sản phẩm chống vẩy nến tại chỗ khác trong cùng một vùng điều trị, với các sản phẩm chống vẩy nến khác theo đường toàn thân hoặc với liệu pháp ánh sáng. Trong khi điều trị với gel calcipotriol 50mcg/g và betamethason 0,5mg/g, bác sĩ nên khuyên bệnh nhân hạn chế hoặc tránh tiếp xúc quá mức với ánh sáng tự nhiên hay nhân tạo. Chỉ nên dùng calcipotriol tại chỗ cùng với UVR khi bác sĩ và bệnh nhân nhận thấy lợi ích vượt trội những nguy cơ tiềm tàng.

#### Phản ứng không mong muốn với tá dược

Thuốc chứa dầu thầu dầu (castor oil), được hydro hóa dưới dạng tá dược, có thể gây phản ứng trên da.

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

#### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai**

Không có đủ dữ liệu việc sử dụng gel calcipotriol 50mcg/g và betamethason 0,5mg/g ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật sử dụng glucocorticoid cho thấy độc tính với sinh sản, nhưng một số các nghiên cứu dịch tễ học (dưới 300 phụ nữ có thai) không cho thấy các khuyết tật bẩm sinh ở trẻ sơ sinh khi người mẹ điều trị bằng corticosteroid trong giai đoạn mang thai. Nguy cơ tiềm ẩn cho người là không chắc chắn. Do đó, trong thời kỳ mang thai, chỉ sử dụng thuốc khi đã cân nhắc yếu tố lợi ích và nguy cơ.

#### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú**

Betamethason bài tiết vào sữa mẹ, nhưng nguy cơ phản ứng bất lợi với trẻ sơ sinh gần như không có ở liều điều trị. Không có dữ liệu về sự bài tiết calcipotriol vào sữa mẹ. Cần hướng dẫn bệnh nhân không được sử dụng thuốc vào vùng vú khi đang cho con bú.

### Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên chuột nhắt dùng calcipotriol hoặc betamethason dipropionat đường uống đã được chứng minh không làm giảm khả năng sinh sản của giống đực và cái.

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

Thuốc không hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

### 9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

#### Tương tác

Chưa tiến hành các nghiên cứu về tương tác thuốc với calcipotriol/betamethason.

#### Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

### 10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Việc đánh giá tần suất của các tác dụng không mong muốn được dựa trên dữ liệu phân tích thu được từ các nghiên cứu lâm sàng bao gồm các nghiên cứu an toàn sau khi lưu hành và các báo cáo tự phát. Tác dụng không mong muốn thường xuyên nhất được báo cáo trong quá trình điều trị là ngứa.

Những tác dụng không mong muốn do MedDRA SOC liệt kê và những tác dụng không mong muốn cá nhân được liệt kê bắt đầu từ tần suất thường xuyên nhất được báo cáo. Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức nghiêm trọng giảm dần.

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ )

Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ )

Ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ )

Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1000$ )

Rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ )

Chưa biết (chưa thể ước tính từ dữ liệu sẵn có)

<b>Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng</b>	
Ít gặp	Nhiễm khuẩn da* Viêm nang lông
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>	
Hiếm gặp	Mẫn cảm
<b>Rối loạn mắt</b>	
Ít gặp	Kích ứng mắt
Chưa biết	Nhìn mờ**
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Thường gặp	Ngứa
Ít gặp	Trầm trọng thêm bệnh vẩy nến Viêm da Ban đỏ Phát ban** Mụn trứng cá Cảm giác bỏng rát da Kích ứng da Khô da
Hiếm gặp	Rạn da Bong da

Chưa biết	Thay đổi màu tóc****
<b>Rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc</b>	
Ít gặp	Đau tại nơi dùng thuốc*****
Hiếm gặp	Tác dụng đảo ngược

\* Nhiễm trùng da bao gồm nhiễm trùng da do vi khuẩn, nấm và virus đã được báo cáo.

\*\* Xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

\*\*\* Các loại phản ứng phát ban như hồng ban và phát ban mụn mủ đã được báo cáo

\*\*\*\* Đã có báo cáo về sự đổi màu thoáng qua của tóc ở vùng da đầu bôi thuốc sang màu hơi vàng ở tóc trắng hoặc xám.

\*\*\*\*\* Đau nơi dùng thuốc có bao gồm bỏng rất tại nơi dùng thuốc.

Dưới đây là các tác dụng không mong muốn liên quan đến phân loại dược lý của calcipotriol và betamethason, lần lượt là:

#### Calcipotriol

Tác dụng không mong muốn gồm có các phản ứng tại vùng bôi thuốc, ngứa, kích thích da, cảm giác rát bỏng, khô da, ban đỏ, phát ban, viêm da, chàm da, vảy nến bị nặng thêm, nhạy cảm với ánh sáng và các phản ứng quá mẫn bao gồm cả những trường hợp rất hiếm như phù nội mạc và phù mắt.

Rất hiếm xảy ra các ảnh hưởng toàn thân sau khi dùng thuốc tại chỗ gây tăng calci máu và tăng calci niệu.

#### Betamethason (dưới dạng dipropionat)

Có thể xảy ra phản ứng tại chỗ sau khi dùng, đặc biệt khi dùng kéo dài, gồm có teo da, giãn mao mạch, nổi vân, viêm nang, rậm lông, viêm da quanh miệng, viêm da dị ứng tiếp xúc, mất sắc tố và nổi kê dạng keo.

Khi điều trị vảy nến với corticosteroid tại chỗ, có thể xảy ra nguy cơ vảy nến mụn mủ toàn thân. Những phản ứng toàn thân của việc dùng corticosteroid tại chỗ tuy hiếm gặp ở người lớn nhưng có thể nặng. Có thể xảy ra ức chế vỏ thượng thận, đục thủy tinh thể, nhiễm trùng, ảnh hưởng đến kiểm soát chuyển hóa của bệnh đái tháo đường và tăng áp lực nội nhãn, đặc biệt là sau khi điều trị lâu dài. Phản ứng toàn thân xảy ra thường xuyên hơn khi bôi dưới vùng bịt kín (plastic, nếp gấp da), khi bôi trên diện rộng và trong thời gian điều trị lâu dài.

#### Trẻ em

Không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa các đặc điểm an toàn ở người lớn và thanh thiếu niên.

Tổng cộng có 216 đối tượng thanh thiếu niên được điều trị trong ba thử nghiệm lâm sàng nhãn mờ.

### **11. Quá liều và cách xử trí**

Dùng thuốc quá liều khuyến cáo có thể gây tăng calci huyết thanh nhưng sẽ giảm khi ngừng thuốc. Các triệu chứng của tăng calci huyết bao gồm đái tháo nhạt, táo bón, yếu cơ, lú lẫn và hôn mê. Dùng corticosteroid tại chỗ kéo dài có thể làm ức chế chức năng tuyến yên-thượng thận gây suy giảm tuyến thượng thận thứ phát thường có thể đảo ngược được. Nên điều trị triệu chứng trong những trường hợp này.

Trong những trường hợp ngộ độc mạn tính, nên ngừng điều trị corticosteroid từ từ.

Đã có báo cáo rằng do sử dụng sai mục đích, một bệnh nhân mắc bệnh vảy nến toàn thân lan rộng được điều trị bằng 240 g calcipotriol + betamethason 50 microgam/g + 0,5 mg/g thuốc mỡ kết hợp hàng tuần (tương ứng với liều hàng ngày khoảng 34 g) trong 5 tháng (liều khuyến cáo tối đa 15 g mỗi ngày) đã phát triển hội chứng Cushing trong quá trình điều trị và sau đó là bệnh vảy nến mụn mủ sau khi ngừng điều trị đột ngột.

### **12. Đặc tính dược lực học**

**Nhóm dược lý:** Thuốc chống vảy nến; Thuốc chống vảy nến khác để sử dụng tại chỗ; calcipotriol, phối hợp.



**Mã ATC: D05AX52**

Calcipotriol là chất tương tự vitamin D. Những nghiên cứu *in vitro* cho thấy calcipotriol làm giảm biệt hoá và ức chế tăng sinh các tế bào sừng. Đó chính là cơ sở cho những tác dụng của chất này trong bệnh vẩy nến.

Cũng giống như các corticosteroid tại chỗ khác, ngoài việc dùng để điều trị những tình trạng cơ bản, betamethason dipropionat có tính kháng viêm, chống ngứa, co mạch và ức chế miễn dịch. Nếu được phủ kín, hiệu quả của thuốc có thể được tăng lên do tăng quá trình thẩm thấu của lớp sừng. Tỷ lệ tác dụng có hại tăng lên là do hiện tượng này. Nhìn chung, cơ chế tác dụng chống viêm của các steroid tại chỗ vẫn còn chưa rõ.

**13. Đặc tính dược động học**

Phơi nhiễm toàn thân của calcipotriol và betamethason dipropionat do dùng gel phối hợp calcipotriol + betamethason 50 micrograms/g + 0,5 mg/g tại chỗ tương tự với thuốc mỡ chứa calcipotriol 50 mcg/g + betamethason 0,5 mg/g dùng trên chuột cống và lợn con. Những nghiên cứu lâm sàng với thuốc mỡ có gắn chất phóng xạ cho thấy mức hấp thu toàn thân của calcipotriol và betamethason từ chế phẩm thuốc mỡ chứa calcipotriol 50mcg/g + betamethason 0,5mg/g là dưới 1% liều dùng (2,5g) khi bôi trên da bình thường (625cm<sup>2</sup>) trong 12 giờ. Bôi thuốc vào các mảng tổn thương vẩy nến và dưới lớp băng bó kín có thể gây tăng hấp thu corticosteroid dùng tại chỗ. Hấp thu qua da bị tổn thương là xấp xỉ 24%.

Sau khi hấp thu toàn thân, cả hai thành phần tác dụng - calcipotriol và betamethason dipropionat - được hấp thu nhanh và rộng dưới dạng đã được chuyển hóa. Liên kết với protein xấp xỉ 64%. Thời gian bán thải huyết tương sau khi dùng đường tĩnh mạch là 5 - 6 giờ. Thời gian bán thải sau khi bôi ngoài da mất vài ngày do thuốc còn lưu ở trong da. Betamethason được chuyển hóa chủ yếu qua gan, nhưng cũng thải qua thận thông qua liên hợp với glucuronid và este sulphat. Calcipotriol được thải trừ chính qua phân (chuột cống và lợn con) và thải trừ qua nước tiểu với betamethason dipropionat (chuột cống và chuột nhắt). Ở chuột cống, các nghiên cứu với betamethason dipropionat và calcipotriol đánh dấu phóng xạ cho thấy thận và gan có hoạt tính phóng xạ ở mức cao nhất tương ứng.

Nồng độ calcipotriol và betamethason dipropionat đều ở dưới mức giới hạn trong mẫu máu của 34 bệnh nhân được dùng bằng gel phối hợp calcipotriol + betamethason 50 micrograms/g + 0,5 mg/g và thuốc mỡ phối hợp calcipotriol 50 mcg/g + betamethason 0,5 mg/g trong 4 hoặc 8 tuần để điều trị bệnh vẩy nến lan toả toàn thân và da đầu. Một sản phẩm chuyển hoá của calcipotriol và một sản phẩm chuyển hoá của betamethason dipropionat đã phát hiện được ở một số bệnh nhân.

**14. Quy cách đóng gói:** Hộp 1 chai 15g, hộp 1 chai 30g.

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

**Bảo quản:** Bảo quản trong bao bì kín dưới 30°C.

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Hạn dùng sau mở nắp: 6 tháng.

**Tiêu chuẩn:** TCCS.

**16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc**

**GENUONE Sciences Inc.**

245, Sandan-gil, Jeonui-myeon, Sejong-si, Hàn Quốc.