



Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

URSOFAST 450

Viên nén Ursodeoxycholic acid 450 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén có chứa:

Hoạt chất:

Ursodeoxycholic acid (dạng micronized).....450 mg.

Tá dược vừa đủ: Lactose monohydrate 200, sodium starch glycolate (type A), povidone K90, crospovidone, magnesium stearate, talc.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén màu trắng đến trắng ngà, hình capsule, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

- Hòa tan các sỏi cholesterol ở những bệnh nhân:
 - + Có một hoặc nhiều sỏi mật không cản quang, tốt nhất là đường kính không quá 2 cm, có túi mật hoạt động bình thường.
 - + Không muốn hoặc không thể tiến hành phẫu thuật.
 - + Tình trạng quá bão hòa cholesterol mật tạo ra bởi hệ thống dẫn lưu tá tràng.
- Xơ gan mật nguyên phát.

Trẻ em:

- Điều trị các rối loạn gan mật liên quan đến bệnh xơ nang ở trẻ em từ 6 đến 18 tuổi.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Liều dùng nên được tính toán dựa trên trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, làm tròn đến số viên gần nhất.

Hòa tan sỏi cholesterol:

Liều thông thường là 8 – 10 mg/kg/ngày, tương ứng, 4 – 6 viên 150 mg, hoặc 2 – 3 viên 300 mg, hoặc 2 viên 450 mg. Liều hàng ngày có thể dùng 2 hoặc 3 lần sau bữa ăn, nên uống 2 viên sau bữa ăn tối.

Cũng có thể dùng liều duy nhất vào buổi tối (ví dụ: bệnh nhân nặng 60 kg, 2 viên 300 mg vào buổi tối). Tốt nhất nên uống liều duy nhất này 1 giờ trước khi đi ngủ và $\pm$ 2 giờ sau bữa tối với một ly sữa hoặc bữa ăn nhẹ.

Thời gian điều trị để hòa tan sỏi mật tùy thuộc vào kích thước của sỏi, nhưng thường không ít hơn 3 – 4 tháng. Để đánh giá kết quả của liệu pháp một cách chính xác, cần phải xác định đúng kích thước của sỏi khi bắt đầu điều trị và kiểm tra thường xuyên, ví dụ 6 tháng một lần, bằng cách chụp X-quang và/hoặc siêu âm.

Những bệnh nhân sau 6 tháng điều trị với liều chỉ định mà không giảm kích thước sỏi thì nên xác định chỉ số tạo sỏi trong mật bằng phương pháp dẫn lưu tá tràng. Khi mật có chỉ số $> 1,0$ thì khó có thể đạt được kết quả thuận lợi, và tốt hơn hết là cân nhắc một biện pháp điều trị sỏi mật khác.

Nên tiếp tục điều trị trong 3 – 4 tháng sau khi sỏi mật qua siêu âm đã tan hoàn toàn. Gián đoạn điều trị trong 3 – 4 tuần dẫn đến mật trở lại quá bão hòa và kéo dài toàn bộ thời gian điều trị. Gián đoạn điều trị sau khi làm tan sỏi mật có thể dẫn đến tái phát.

Xơ gan mật nguyên phát:

Liều của ursodeoxycholic acid trong xơ gan mật nguyên phát (giai đoạn I – III), lên đến 12 – 15 mg/kg/ngày, tương đương với 4 – 8 viên 150 mg, 2 – 4 viên 300 mg, chia thành 2 – 3 lần/ngày, hoặc với 2 viên 450 mg, chia làm 2 lần/ngày.

Liều của ursodeoxycholic acid trong xơ gan mật nguyên phát giai đoạn IV và sự tăng nồng độ bilirubin huyết thanh ($> 40 \mu\text{g/L}$), trong trường hợp đầu tiên, chỉ nên bằng một nửa liều bình thường (6 – 8 mg/kg/ngày). Sau đó, nên theo dõi chặt chẽ chức năng gan trong vài tuần (1 lần mỗi 2 tuần trong 6 tuần). Nếu không có suy giảm chức năng gan (AF, ALT (SGPT), AST (SGOT), γ -GT, bilirubin) và không xảy ra hiện tượng ngứa, có thể tăng thêm liều đến mức bình thường. Hơn nữa, vẫn phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan trong vài tuần. Nếu chức năng gan không bị suy giảm thêm, bệnh nhân có thể duy trì liều bình thường trong thời gian dài.

Ở những bệnh nhân xơ gan mật nguyên phát giai đoạn IV mà không tăng bilirubin huyết thanh, thường dùng ngay liều khởi đầu thông thường. Dù sao, trường hợp này cũng nên kiểm soát chính xác chức năng gan.

Điều trị xơ gan mật nguyên phát cần đánh giá thường xuyên trên cơ sở các chỉ số gan (xét nghiệm) và các phát hiện lâm sàng.

Trẻ em:

Trẻ em bệnh xơ nang từ 6 đến 18 tuổi:

Điều trị các bệnh lý gan mật do xơ nang với 20 mg/kg/ngày, chia làm 2 – 3 lần. Nếu cần thiết có thể tăng lên đến 30 mg/kg/ngày, tương ứng 4 – 10 viên 150 mg, 2 – 5 viên 300 mg hoặc 2 – 3 viên 450 mg, dùng đường uống với 1 – 2 lần/ngày.

Cách dùng:

Thuốc được dùng đường uống, uống cùng với nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không sử dụng ursodeoxycholic acid ở những bệnh nhân:

- Viêm túi mật hoặc ống mật cấp tính.
- Tắc nghẽn ống mật (tắc nghẽn ống túi mật và ống mật chủ).
- Cơ đau quặn mật diễn ra thường xuyên.
- Sỏi mật bị vôi hóa trên phim X – quang.
- Suy giảm khả năng co bóp của túi mật.
- Quá mẫn với các acid mật hoặc bất kỳ thành phần khác của thuốc.
- Đang có loét dạ dày và tá tràng.

Trẻ em: Không dùng thuốc nếu phẫu thuật hẹp đường mật không thành công hoặc không thể khôi phục dòng chảy của mật ở trẻ em hẹp đường mật.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Sử dụng ursodeoxycholic acid dưới sự giám sát y tế.

Trong 3 tháng đầu điều trị, các thông số đánh giá chức năng gan như AST (SGOT), ALT (SGPT) và γ -GT nên được theo dõi 4 tuần 1 lần, sau đó thực hiện 3 tháng 1 lần. Ngoài việc xác định các tình trạng đáp ứng và không đáp ứng thuốc ở bệnh nhân đang được điều trị xơ gan mật nguyên phát, việc giám sát còn giúp phát hiện sớm các khả năng suy gan, đặc biệt với người ở giai đoạn tiến triển của xơ gan mật nguyên phát.

Khi thuốc dùng để hòa tan sỏi mật:

Để đánh giá hiệu quả điều trị và phát hiện kịp thời sự hiện diện của sỏi vôi hóa, tùy thuộc vào kích thước sỏi, nên quan sát túi mật (chụp túi mật có uống thuốc cản quang) tổng thể và xem xét vị trí tắc ở tư thế đứng và nằm ngửa (siêu âm) trong 6 – 10 tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Nếu túi mật không thể quan sát được trên hình ảnh X – quang hoặc có sỏi mật vôi hóa, suy giảm khả năng co bóp của túi mật hoặc thường xuyên xuất hiện các cơn đau quặn mật, ngừng sử dụng ursodeoxycholic acid.

Khi thuốc dùng để điều trị giai đoạn tiến triển của xơ gan mật nguyên phát:

Phát hiện xơ gan mật bù trong rất hiếm trường hợp và tình trạng bệnh thuyên giảm một phần khi ngừng điều trị với thuốc.

Ở những bệnh nhân bị xơ gan mật nguyên phát, trong một số trường hợp hiếm gặp triệu chứng lâm sàng có thể xấu đi khi bắt đầu điều trị, ví dụ: có thể ngứa hơn. Trong trường hợp này, sẽ tiếp tục điều trị với việc giảm liều và sau đó nên tăng dần đến liều khuyến cáo.

Nếu tiêu chảy xảy ra, nên giảm liều và trong các trường hợp tiêu chảy kéo dài, nên ngừng thuốc.

Bệnh nhân nữ sử dụng ursodeoxycholic acid để làm tan sỏi mật phải dùng phương pháp tránh thai hiệu quả không chứa hormon nội tiết, vì phương pháp tránh thai chứa hormon nội tiết có thể làm tăng sỏi mật.

Tá dược:

Sản phẩm này chứa lactose, do đó không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp được galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose.

Sản phẩm này có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản “không chứa natri”.

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

Thời kỳ mang thai

Không có hoặc có rất ít dữ liệu về sử dụng ursodeoxycholic acid ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản trong giai đoạn đầu mang thai. Do đó, ursodeoxycholic acid không được sử dụng ở phụ nữ mang thai, trừ khi thật cần thiết.

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai chỉ được điều trị khi sử dụng các biện pháp tránh thai đáng tin cậy như thuốc tránh thai đường uống chứa oestrogen liều thấp hoặc không chứa hormon nội tiết. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân dùng ursodeoxycholic acid để hòa tan sỏi mật, nên dùng biện pháp tránh thai hiệu quả không chứa hormon nội tiết, vì thuốc tránh thai đường uống

chứa hormon có thể làm tăng sỏi mật. Do đó, loại trừ khả năng mang thai trước khi bắt đầu điều trị.

Phụ nữ cho con bú

Theo một vài trường hợp ghi nhận về phụ nữ cho con bú, nồng độ ursodeoxycholic acid trong sữa rất thấp và có lẽ không có phản ứng không mong muốn nào xảy ra ở trẻ bú mẹ.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng của ursodeoxycholic acid đến khả năng sinh sản. Không có sẵn dữ liệu trên người về khả năng sinh sản khi điều trị bằng ursodeoxycholic acid.

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Không dùng chung ursodeoxycholic acid với cholestyramine, colestipol hoặc thuốc kháng acid có chứa nhôm hydroxid và/hoặc smectite (nhôm oxid), bởi vì các chế phẩm này liên kết với ursodeoxycholic acid trong ruột và do đó ức chế sự hấp thu và hiệu quả của thuốc. Nên sử dụng chế phẩm chứa những chất này khi cần thiết và phải uống trước hoặc sau khi uống ursodeoxycholic acid ít nhất 2 giờ.

Ursodeoxycholic acid có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu ciclosporin qua ruột. Ở những bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin, cần theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu và điều chỉnh liều khi cần thiết.

Trong những trường hợp cá biệt, ursodeoxycholic acid có thể làm giảm sự hấp thu của ciprofloxacin.

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời ursodeoxycholic acid (500 mg/ngày) và rosuvastatin (20 mg/ngày) dẫn đến nồng độ rosuvastatin trong huyết tương tăng nhẹ. Vẫn chưa biết rõ sự liên quan về mặt lâm sàng của tương tác này, cũng như với các statin khác.

Ursodeoxycholic acid đã được chứng minh là làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) của thuốc đối kháng calci nitrendipine ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Nên theo dõi chặt chẽ kết quả của phối hợp nitrendipine và ursodeoxycholic acid. Có thể cần tăng liều nitrendipine. Tương tác làm giảm hiệu quả điều trị của dapsone cũng được báo cáo. Những kết quả này cùng với các phát hiện trên *in vitro* có thể cho thấy khả năng ursodeoxycholic acid cảm ứng các enzym cytochrom P₄₅₀ 3A. Tuy nhiên, một nghiên cứu tương tác với budesonide, chất nền của enzym cytochrom P₄₅₀ 3A không cho thấy tác dụng cảm ứng này.

Thuốc tránh thai đường uống chứa hormon oestrogen và thuốc hạ cholesterol máu như clofibrate làm tăng bài tiết cholesterol ở gan và do đó có thể làm tăng sỏi mật, phản tác dụng của ursodeoxycholic acid trong hòa tan sỏi mật.

Tương kỵ

Không có.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn được đánh giá dựa theo các tần suất sau:

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 ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$) và chưa rõ tần suất.

Các rối loạn trên tiêu hóa:

Thường gặp: Phân lỏng, tiêu chảy.

Rất hiếm gặp: Đau bụng trên bên phải nghiêm trọng trong điều trị xơ gan mật nguyên phát.

Các rối loạn gan mật:

Rất hiếm gặp:

Sỏi vôi hóa hình thành.

Trong điều trị xơ gan mật nguyên phát tiến triển, xuất hiện xơ gan mật bù và triệu chứng giảm một phần khi ngừng điều trị.

Các rối loạn trên da và mô dưới da:

Rất hiếm gặp: Mày đay.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Tiêu chảy có thể xảy ra trong trường hợp quá liều. Nói chung các triệu chứng quá liều khác khó xảy ra vì sự hấp thu của ursodeoxycholic acid giảm khi tăng liều và thuốc được thải trừ qua phân.

Nếu bị tiêu chảy, nên giảm liều và ngừng điều trị trong trường hợp tiêu chảy kéo dài.

Không có biện pháp đặc hiệu khi uống thuốc quá liều, nên điều trị triệu chứng nếu tiêu chảy xảy ra, phục hồi cân bằng nước, điện giải.

Điều trị ursodeoxycholic acid liều cao, dài hạn (28 – 30 mg/kg/ngày) cho bệnh nhân bị viêm xơ đường mật nguyên phát (không theo hướng dẫn sử dụng) có liên quan đến tần suất cao hơn của các tác dụng phụ nghiêm trọng.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Acid mật.

Mã ATC: A05AA02.

Acid mật là một trong những thành phần quan trọng nhất của mật và đóng vai trò trong việc kích thích bài tiết mật. Acid mật cũng rất quan trọng để giữ cholesterol trong mật ở dạng dung dịch. Ở một người khỏe mạnh, tỷ lệ giữa nồng độ cholesterol và acid mật trong mật như nhau nên cholesterol sẽ ở trong dung dịch hầu hết thời gian trong ngày. Trong trường hợp này, sỏi mật không thể hình thành (mật không gây sỏi). Ở những bệnh nhân có sỏi cholesterol trong mật, tỷ lệ này thay đổi và mật quá bão hòa cholesterol (mật gây sỏi). Điều này có thể gây ra sự kết tủa các tinh thể cholesterol và hình thành sỏi mật sau một thời gian. Ursodeoxycholic acid chuyển đổi mật gây sỏi thành mật không gây sỏi và dần dần làm tan sỏi mật cholesterol.

Các nghiên cứu về ảnh hưởng của ursodeoxycholic acid đối với tình trạng ứ mật ở bệnh nhân suy giảm dẫn lưu mật và trên các triệu chứng lâm sàng ở những bệnh nhân xơ gan mật nguyên phát và xơ nang cho thấy các triệu chứng ứ mật trong máu (đo bằng giá trị phosphatase kiềm (AF), γ -GT và bilirubin tăng) và ngứa giảm nhanh chóng, đồng thời sự mệt mỏi cũng giảm ở phần lớn bệnh nhân. Hơn nữa, các nghiên cứu dường như chỉ ra một tỷ lệ tích cực giữa lợi ích – nguy cơ của ursodeoxycholic acid ở trẻ em và thanh niên bị bệnh xơ nang có rối loạn gan mật nhẹ đến trung bình.

Trẻ em bị xơ nang:

Từ báo cáo lâm sàng được thực hiện kéo dài hơn 10 năm ở bệnh nhân nhi bị các rối loạn gan mật liên quan đến bệnh xơ nang (CFAHD) được điều trị với ursodeoxycholic acid (UDCA), có bằng chứng cho thấy điều trị bằng UDCA có thể làm giảm sự phát triển ống mật, ngăn chặn sự tiến triển của tổn thương mô học và thậm chí đảo ngược những thay đổi gan – mật nếu dùng thuốc ở giai đoạn đầu của CFAHD. Điều trị bằng UDCA nên được bắt đầu ngay sau khi thực hiện chẩn đoán CFAHD để tối ưu hóa hiệu quả điều trị.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi uống, khoảng 90% liều điều trị của ursodeoxycholic acid được hấp thu nhanh chóng ở ruột non.

Sau khi hấp thu, ursodeoxycholic acid được chuyển hóa qua gan lần đầu, nơi nó liên hợp với glycine hoặc taurine và sau đó tiết vào ống mật. Chỉ một phần nhỏ ursodeoxycholic acid được tìm thấy trong hệ tuần hoàn. Chất này được thải trừ qua thận. Ngoại trừ sự liên hợp, ursodeoxycholic acid không được chuyển hóa. Tuy nhiên, một phần nhỏ ursodeoxycholic acid đường uống trải qua quá trình chuyển đổi vi khuẩn thành 7-keto-lithocholic acid tương ứng. Lithocholic acid sau mỗi vòng tuần hoàn gan ruột, đồng thời quá trình khử liên hợp của vi khuẩn cũng diễn ra ở tá tràng. Ursodeoxycholic acid, 7-keto-lithocholic acid và lithocholic acid tương đối kém hòa tan trong nước, do đó phần lớn thải trừ qua mật vào phân. Ursodeoxycholic acid tái hấp thu lại được liên hợp ở gan; 80% lithocholic acid hình thành trong tá tràng được thải trừ qua phân, nhưng 20% còn lại được sulfate hóa ở gan thành các liên hợp lithocholyl không hòa tan sau khi hấp thu, lần lượt được đào thải qua mật và phân.

7-keto-lithocholic acid được tái hấp thu bị khử thành chenodeoxycholic acid trong gan.

Lithocholic acid có thể gây tổn thương gan do ứ mật, khi gan không thể sulfate hóa thành lithocholic acid. Mặc dù khả năng sulfate hóa lithocholic acid trong gan giảm ở một số bệnh nhân, nhưng hiện tại vẫn chưa có bằng chứng lâm sàng cho thấy tổn thương gan do ứ mật có thể có liên quan đến sử dụng ursodeoxycholic acid.

Sau khi dùng liều lặp lại, nồng độ ursodeoxycholic acid trong mật đạt “trạng thái ổn định” sau khoảng 3 tuần, tuy nhiên, tổng nồng độ của ursodeoxycholic acid không bao giờ cao hơn khoảng 60% tổng nồng độ của acid mật trong mật, cũng ở liều cao.

Sau khi ngừng điều trị bằng ursodeoxycholic acid, nồng độ ursodeoxycholic acid trong mật giảm nhanh chóng sau 1 tuần xuống còn 5 – 10% nồng độ ở “trạng thái ổn định”.

Thời gian bán thải của ursodeoxycholic acid khoảng 3,5 đến 5,8 ngày.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Cơ sở sản xuất:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera

Lô A17, Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

