

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

RU TURBEZID

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Thành phần được chất:

Rifampicin	150 mg
Isoniazid	75 mg
Pyrazinamid	400 mg
Tá dược vừa đủ	1 viên

Thành phần tá dược gồm: *Crocarmellose, PVP K30, Avicel 101, Magnesi stearat, HPMC, PEG 6000, Amidon, Eudragit E100, Talc, Titan dioxyd, màu Brown, màu Ponceau 4R.*

2. Dụng bào chế: Viên nén bao phim hình caplet, màu đỏ nâu, một mặt có vạch ngang, một mặt có chữ RHZ.

3. Chỉ định:

TURBEZID được dùng đường uống trong điều trị các dạng lao phổi và lao ngoài phổi ở người lớn.

4. Cách dùng, liều dùng:

Nuốt viên nén bao phim TURBEZID với nước (không nhai). Uống thuốc một lần vào buổi sáng, lúc đói.

Liều thường dùng:

- Liều dùng phụ thuộc vào trọng lượng cơ thể.

- Người dưới 50 kg: 3 viên/ngày.

- Người trên 50 kg: 4 viên/ngày.

5. Chống chỉ định:

- Người mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

- Người suy chức năng gan do bất kỳ nguyên nhân nào.

- Pyrazinamid chống chỉ định với những bệnh nhân có bệnh Nito huyết cao hay bệnh gút.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng:

Những thận trọng khi sử dụng thuốc TURBEZID tương tự như các thận trọng khi dùng phối hợp ba thuốc chứa Rifampicin, Isoniazid và Pyrazinamid đơn lẻ cùng lúc.

- Tất cả những bệnh nhân lao cần được đánh giá tình trạng chức năng gan trước khi tiến hành điều trị. Các trị số men gan, bilirubin, creatinine huyết tương, công thức máu phải đạt ngưỡng bình thường.

- Bệnh nhân cần phải gặp bác sĩ hàng tháng để kiểm tra về những triệu chứng gặp phải và tác dụng không mong muốn.

- Do tần suất gây viêm gan do Isoniazid ở những người lớn hơn 35 tuổi cao nên việc đánh giá chỉ số men gan cần phải được thực hiện trước khi bắt đầu và hàng tháng trong đợt điều trị. Những nhân tố khác có thể làm tăng nguy cơ gây viêm gan bao gồm việc sử dụng rượu, xo gan, dùng thuốc theo đường tiêm tĩnh mạch...

- Nếu bệnh nhân không bị xo gan và có chức năng gan bình thường trước khi điều trị thì những test kiểm tra gan chỉ cần thực hiện khi bị sốt, nôn, vàng da hoặc khi có bất kỳ triệu chứng bất thường nào khác mà bệnh nhân gặp phải.

- Bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan chỉ nên sử dụng TURBEZID trong trường hợp cần thiết và phải được giám sát chặt chẽ. Những bệnh nhân này cần phải được theo dõi cẩn thận, đặc biệt là các chỉ số GOT, GPT có 2 đến 4 tuần một lần trong suốt đợt điều trị.

- Nếu có dấu hiệu tổn thương tế bào gan hoặc biểu hiện triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân bị suy giảm nên ngừng sử dụng TURBEZID và thay thế bằng các phương thức điều trị khác. Sau khi chức năng gan trở lại bình thường mà vẫn tiếp tục cần điều trị với TURBEZID thì cần phải theo dõi các chỉ số gan hàng ngày.

• Rifampicin:

- Đánh giá cẩn thận về chức năng gan của những bệnh nhân nghiện rượu hay người có bệnh về gan. Những phản ứng miễn dịch trong huyết thanh (suy thận, tan huyết, giảm tiểu cầu) có thể xảy ra ở những bệnh nhân tiếp tục dùng Rifampicin sau một thời kỳ điều trị kéo dài không có hiệu lực. Trong trường hợp như vậy phải ngừng dùng Rifampicin. Nước tiểu, nước mắt, nước bọt và phần có thể đỏ sẫm màu vàng sẫm, bệnh nhân không cần quan tâm về dấu hiệu này. Kính sát trùng có thể bị biến màu.

• Isoniazid:

- Phải kiểm tra nồng độ các men chuyển hóa của gan trong huyết thanh. Bệnh nhân bị suy thoái dây thần kinh ngoại biên do nghiện rượu, suy dinh dưỡng hay bị đái tháo đường nên dùng Vitamin B₆ 10 mg mỗi ngày. Isoniazid có thể gây cơn kích động với những bệnh nhân bị động kinh. Những bệnh nhân đang điều trị Rifampicin và Isoniazid phải kiêng rượu.

• Pyrazinamid:

- Phải giám sát chặt chẽ những bệnh nhân bị tiểu đường. Thuốc có thể làm bệnh gút bị trầm trọng hơn. Trong trường hợp tăng acid uric huyết cũng với sự xuất hiện các triệu chứng của cơn gút cấp, bệnh nhân cần chuyển sang liệu pháp điều trị không dùng Pyrazinamid.

7. Phụ nữ có thai và cho con bú:

- **Phụ nữ có thai:** Bất kỳ phụ nữ nào trong độ tuổi sinh đẻ đều cần được hỏi về tình trạng hiện tại hay kế hoạch mang thai trước khi bắt đầu điều trị thuốc chống lao. Với phụ nữ mang thai nên được tư vấn về việc điều trị khỏi bệnh lao với phác đồ chuẩn là rất quan trọng để có thể hoàn thành việc sinh đẻ. Các thành phần của TURBEZID đều có thể dùng điều trị lao cho phụ nữ mang thai.

- **Phụ nữ cho con bú:** Phụ nữ đang trong giai đoạn cho con bú mà bị bệnh lao nên được điều trị bệnh lao đầy đủ các giai đoạn. Điều trị kịp thời là cách tốt nhất để tránh lây nhiễm vi khuẩn lao sang con. Mẹ và con không cần cách ly và con vẫn có thể tiếp tục bú mẹ. Sau khi con được loại trừ chắc chắn là không có vi khuẩn lao hoạt động thì con cần được áp dụng liệu pháp ngăn ngừa với Isoniazid trong vòng 6 tháng và tiếp theo là được tiêm vaccine BCG.

- Khi uống Isoniazid cả phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú đều cần được bổ sung Pyridoxine.

8. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Isoniazid có thể gây ra chóng mặt, rối loạn thị giác và gây ra các phản ứng không mong muốn trên hệ thần kinh. Bệnh nhân cần được thông báo về những nguy cơ này và khuyến cáo rằng khi có bất kỳ triệu chứng nào xảy ra nên dừng các hoạt động lái xe, vận hành máy móc hoặc các hoạt động khác liên quan.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Rifampicin có tác dụng cảm ứng, trong khi Isoniazid có tác dụng ức chế một số enzyme của hệ CYP 450. Vì vậy cần thận trọng khi dùng thuốc TURBEZID cùng với những thuốc bị chuyển hóa mạnh bởi CYP 450. Để đảm bảo nồng độ điều trị cần phải có sự hiệu chỉnh liều với các thuốc này khi dùng kèm với thuốc TURBEZID.

Tương tác với Rifampicin

♦ Một số thuốc chuyển hóa bởi CYP 450 như:

✓ Thuốc chống loạn nhịp (disopyramide, mexiletine, quinidine, propafenone, tocainide).

✓ Thuốc chống động kinh (phenytoin).

✓ Thuốc kháng hormone (kháng estrogen như tamoxifen, toremifene, gestrinone).

✓ Thuốc chống loạn thần (haloperidol, aripiprazole)

✓ Thuốc chống đông (coumarins)

✓ Thuốc chống nấm (fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole).

✓ Thuốc kháng virus (saquinavir, indinavir, efavirenz, amprenavir, nelfinavir, atazanavir, lopinavir, nevirapine).

✓ Các barbiturate.

✓ Thuốc chẹn beta (bisoprolol, propranolol).

✓ Thuốc an thần gây ngủ (diazepam, benzodiazepine, zopiclone, zolpidem).

✓ Thuốc chẹn kênh calci (diltiazem, benzodiazepine, zopiclone, zolpidem, nisoldipine).

✓ Kháng sinh (chloramphenicol, clarithromycin, dapsone, doxycycline, fluoroquinolones, telithromycine).

✓ Các corticosteroid.

✓ Glycosid tim (digoxin, digoxin).

✓ Clofibrate.

✓ Hormone tránh thai.

✓ Hormone sinh dục nữ.

✓ Thuốc điều trị tiểu đường (chlorpropamide, tolbutamide, sulfonyleureas, rosiglitazone).

✓ Thuốc ức chế miễn dịch (cyclosporine, sirolimus, tacrolimus).

✓ Irinotecan.

✓ Hormone tuyến giáp (levothyroxine).

✓ Losartan.

✓ Thuốc giảm đau (methadone hoặc các thuốc giảm đau gây nghiện khác).

✓ Praziquantel

✓ Progesterones

✓ Quinine

✓ Riluzole

✓ Thuốc ức chế chọn lọc receptor 5-HT₃ (ondansetron).

✓ Các statin chuyển hóa bởi CYP3A4 (simvastatin)

✓ Theophylline

✓ Thuốc chống trầm cảm 3 vòng (amitriptyline, nortriptyline)

✓ Thuốc ức chế phân bào (imatinib)

✓ Thuốc lợi tiểu (eplerenone)

- Bệnh nhân dùng thuốc tránh thai đường uống nên chuyển sang liệu pháp tránh thai không dùng hormone trong giai đoạn điều trị bằng TURBEZID.

- Đường huyết của bệnh nhân tiểu đường cũng khó kiểm soát hơn khi đang dùng thuốc này.

- Khi Rifampicin dùng cùng lúc với Saquinavir/Ritonavir sẽ làm tăng độc tính trên gan. Do vậy chống chỉ định dùng đồng thời TURBEZID với Saquinavir/Ritonavir.

♦ Những tương tác khác gồm:

- Rifampicin có thể giảm tác dụng của các thuốc ức chế men chuyển (Enalapril, Imidapril), thuốc chống nôn (aprepitant), những thuốc điều trị rối loạn cương dương (tadalafil), thuốc hạ đường huyết đường uống (nateglinide, repaglinide) và NSAIDS (etoricoxib).

- Khi dùng kèm Rifampicin với Atovaquone, nồng độ trong huyết tương của Atovaquone sẽ làm giảm trong khi Rifampicin lại tăng.

- Dùng đồng thời Ketoconazole với Rifampicin sẽ làm giảm nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc.

- Dùng đồng thời với antacid sẽ làm giảm hấp thu của Rifampicin. Nếu vẫn muốn dùng antacid thì nên sử dụng Rifampicin trước đó ít nhất 1 giờ.

- Dùng đồng thời Rifampicin với hoặc Halothane hoặc Isoniazid, nguy cơ gây độc trên tế bào gan cũng sẽ tăng lên. Do vậy, nên tránh sử dụng đồng thời Rifampicin và Halothane. Bệnh nhân sử dụng cả Rifampicin và Isoniazid cần được theo dõi chặt chẽ về độc tính trên tế bào gan.

- Nếu liệu pháp điều trị sử dụng cả p-aminosalicylic và Rifampicin, chúng nên được dùng cách nhau ít nhất 8 giờ để đảm bảo đạt nồng độ điều trị trong máu.

Tương tác với Isoniazid

♦ Các thuốc sau có thể có tương tác với Isoniazid:

- Thuốc chống động kinh (carbamazepine, phenytoin).

- Có thể làm tăng nguy cơ viêm hoặc đau dây thần kinh ngoại biên khi dùng Isoniazid cho bệnh nhân đang dùng stavudine.

- Sử dụng đồng thời Zalcitabine với Isoniazid có thể làm tăng gấp đôi hệ số thanh thải ở thận với bệnh nhân bị nhiễm HIV.

- Dùng 20 mg Prednisolone cho 13 bệnh nhân acetyl hóa chậm và 13 bệnh nhân acetyl hóa nhanh (tất cả đều đang dùng Isoniazid với liều 10 mg/kg) làm giảm nồng độ Isoniazid trong huyết tương ở mỗi nhóm lần lượt là 25% và 40% tuy nhiên không có triệu chứng lâm sàng rõ ràng.

- Trong trường hợp uống một lượng rượu lớn (có thể duy trì nồng độ 1 g/L trong huyết thanh trong 12h), chuyển hóa Isoniazid và chất chuyển hóa của nó, acetyl Isoniazid, ngay lập tức cũng chưa bị ảnh hưởng. Tuy nhiên với người nghiện rượu thì chuyển hóa Isoniazid sẽ tăng lên (mức độ ảnh hưởng vẫn chưa được định lượng rõ ràng).

♦ Tương tác khác

- Acid para-aminosalicylic có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh và kéo dài nửa đời thải trừ của Isoniazid do cạnh tranh gắn với enzyme acetyl hóa.

- Thuốc gây mê có thể làm tăng độc tính trên gan của Isoniazid.

- Hấp thu Isoniazid có thể bị giảm khi dùng kèm với các thuốc kháng acid.

- Độc tính trên hệ thần kinh trung ương sẽ tăng lên khi dùng kèm Isoniazid với cycloserine.

- Isoniazid có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của ketoconazole và tăng nồng độ của theophylline.

Tương tác với Pyrazinamide

- Pyrazinamide làm giảm hiệu quả của các thuốc điều trị gút như probenecid và sulfapyrazone.

Ảnh hưởng đến các test kiểm tra và chẩn đoán

- Rifampicin (với nồng độ đạt ngưỡng điều trị) trong huyết tương có thể làm sai lệch phép định lượng folate và vitamin B₁₂ nếu dùng phương pháp vi sinh. Sự tăng nhẹ bilirubin huyết thanh cũng được ghi nhận. Rifampicin còn làm sai lệch kết quả đánh giá bài tiết mật của túi mật do cũng được ghi nhận. Rifampicin còn làm sai lệch kết quả đánh giá bài tiết mật của túi mật do cũng được ghi nhận. Rifampicin còn làm sai lệch kết quả đánh giá bài tiết mật của túi mật do cũng được ghi nhận. Rifampicin còn làm sai lệch kết quả đánh giá bài tiết mật của túi mật do cũng được ghi nhận.

Tương kỵ của thuốc:

- 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:

Tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc TURBEZID cũng tương tự như khi sử dụng các thuốc đơn lẻ, chưa ghi nhận tác dụng không mong muốn nào khác biệt khi dùng TURBEZID.

• Rifampicin

- Thuốc được dung nạp tốt. Tác dụng phụ như tăng men gan không có triệu chứng có thể xảy ra ở những tuần đầu điều trị và không có ý nghĩa về lâm sàng. Nồng độ men gan trở lại bình thường khi ngừng Rifampicin hoặc khi vẫn tiếp tục dùng thuốc. Tác dụng phụ có thể xảy ra nhưng hiếm khi nghiêm trọng. Các biến cố có thể là tiểu loạn tiêu hóa, ngứa gà hoặc vàng da. Có thể xảy ra hội chứng bệnh giống như cúm ở bệnh nhân tiếp tục điều trị với thuốc sau một thời gian ngừng ra hội chứng bệnh giống như cúm ở bệnh nhân tiếp tục điều trị với thuốc sau một thời gian ngừng

thuộc tạm thời. Trong trường hợp này sau đó có thể bị giảm tiểu cầu, thiếu máu do tan huyết, sốt và suy thận cấp tính và cần ngừng dùng TURBEZID ngay lập tức.

• Isoniazid

- Thông thường thuốc được dung nạp tốt. Hiện tượng suy thoái dây thần kinh ngoại biên đã được báo cáo ở những phụ nữ đang mang thai, suy dinh dưỡng, người nghiện rượu và bệnh nhân bị tiểu đường. Viêm gan tuy không phổ biến nhưng là phản ứng phụ nghiêm trọng và phải ngừng ngay việc điều trị. Sự tăng đột ngột nồng độ men gan ở thời gian đầu điều trị không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Ngoài ra có thể gây rối loạn huyết học: tăng bạch cầu ưa acid, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu, thiếu máu giảm hồng cầu, thiếu máu tan huyết. Tăng đường huyết, vô to ở nam giới cũng là các tác dụng không mong muốn đã ghi nhận khi điều trị với Isoniazid.

• Pyrazinamid

- Thuốc luôn được dung nạp tốt. Một số bệnh nhân bị nổi mẩn đỏ nhẹ ở da. Tác dụng phụ cho gan có thể thay đổi mức độ từ nhẹ như tăng mức độ vừa phải nồng độ men chuyển trong huyết thanh, đặc biệt trong thời gian đầu điều trị, tới những trường hợp phụ nhiễm độc nặng cho gan. Sự bài tiết acid uric của thận bị giảm đã làm tăng acid uric trong máu mà thường không có triệu chứng. Đôi khi bệnh nhân bị tấn công bởi bệnh gout và đau xương khớp cũng đã được báo cáo.

Hướng dẫn cách xử trí tác dụng không mong muốn

- Nhân viên y tế có thể chủ động ngăn ngừa một số tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh khi dùng thuốc có Isoniazid. Các triệu chứng xuất hiện thường xuyên là bị tê, ngứa ran hay nóng rát ở tay, chân nhất là với các đối tượng phụ nữ mang thai, người nghiện rượu, người bị suy dinh dưỡng, tiểu đường, bị bệnh gan mạn tính, suy thận. Các đối tượng này nên được uống dự phòng 10 mg Vitamin B₆ mỗi ngày.

- Các tác dụng không mong muốn thường gặp của thuốc chống lao được chia làm hai loại, loại nhẹ và loại nghiêm trọng. Nhìn chung với các bệnh nhân gặp phải tác dụng không mong muốn nhẹ thì vẫn nên tiếp tục điều trị với thuốc chống lao bình thường và dùng thêm thuốc điều trị triệu chứng. Còn nếu bệnh nhân gặp phải các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cần phải ngừng điều trị và liên hệ ngay với bác sỹ để họ đánh giá lại việc điều trị và các bệnh nhân này cũng cần vào bệnh viện để kiểm soát các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng đó.

- Phân loại các tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc TURBEZID:

Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng:

+ Mẩn đỏ (ngứa hoặc không ngứa).

+ Vàng da, viêm gan.

+ Sốt, buồn xuất huyết, suy thận cấp.

Tác dụng không mong muốn nhẹ:

+ Chán ăn, nôn, đau bụng: uống thuốc sau khi ăn bữa ăn nhẹ hoặc trước khi đi ngủ và khuyến khích bệnh nhân uống thuốc với từng ngụm nước nhỏ. Nếu các triệu chứng này vẫn còn dai dẳng, bị nôn kéo dài hoặc có bất cứ triệu chứng chảy máu nào thì sẽ bị coi là tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và phải tham khảo ngay ý kiến bác sỹ.

+ Đau khớp: dùng thêm các thuốc Aspirin hoặc thuốc NSAID, Paracetamol.

+ Chán tay bị tê, ngứa ran, nóng rát: uống thêm pyridoxine 50 - 75 mg mỗi ngày.

+ Buồn ngủ: không đáng lo ngại về tác dụng không mong muốn này. Giải thích cho bệnh nhân về điều này trước khi họ bắt đầu đợt điều trị.

+ Các triệu chứng giống cảm cúm (sốt, đau đầu, đau người, mệt mỏi, ớn lạnh): chuyển phác đồ điều trị gián đoạn với Rifampicin sang phác đồ dùng Rifampicin hàng ngày.

11. Quá liều và xử trí:

• Rifampicin

- **Biểu hiện:** Buồn nôn, nôn, ngứa miệng, chóng mặt, đau đầu, buồn nôn, mất ngủ, mệt mỏi, mắt mờ, ho, nước bọt, nước mắt, phân có máu đỏ nâu hoặc đen, đau mắt, đau khớp, đau cơ, đau khớp thuốc đã dùng. Gan to, đau, vàng da tăng nồng độ bilirubin toàn phần và trực tiếp, có thể tăng nhanh nếu liều quá lớn. Tác dụng trực tiếp đến hệ tạo máu, cân bằng điện giải hoặc cân bằng acid base chưa được rõ.

- **Xử trí:** Khi ngộ độc người bệnh thường buồn nôn và nôn vì thế rửa dạ dày tốt hơn là gây nôn. Uống than hoạt làm tăng loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa. Bài niệu tích cực sẽ tăng thải trừ thuốc. Thẩm tách máu có thể tốt ở một số trường hợp.

• Isoniazid

- **Biểu hiện:** Buồn nôn, nôn, chóng mặt, nổi ngong, mất định hướng, tăng phản xạ, nhìn mờ, ảo thị giác.... Các triệu chứng quá liều thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 3 giờ sau khi dùng thuốc. Nếu ngộ độc nặng, ức chế hô hấp và ức chế thần kinh trung ương có thể nhanh chóng chuyển từ sống sang trạng thái hôn mê, co giật kéo dài, toan chuyển hóa, acetone niệu và tăng glucose huyết. Nếu người bệnh không được điều trị hoặc không điều trị triệt để có thể tử vong. Isoniazid gây co giật là do liên quan đến giảm nồng độ acid gamma aminobutyric (GABA) trong hệ thống thần kinh trung ương do Isoniazid ức chế hoạt động của Pyridoxal - 5 - phosphate não.

- **Xử trí:** Trong xử lý quá liều Isoniazid, việc đầu tiên phải đảm bảo ngay duy trì hô hấp đầy đủ. Co giật có thể xử lý bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc các barbiturate có thời gian tác dụng ngắn kết hợp với pyridoxine hydrochlorid. Liều dùng của pyridoxine hydrochlorid bằng với liều Isoniazid đã dùng. Thường đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 - 4 gam pyridoxine hydrochlorid, sau đó cứ 30 phút tiêm bắp 1 gam cho tới khi toàn bộ liều được dùng.

+ Nếu các cơn co giật đã được kiểm soát và quá liều Isoniazid mới xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ cần rửa dạ dày. Theo dõi khí/máu, chất điện giải, glucose và ure trong huyết thanh. Tiêm truyền natri bicarbonate để chống toan chuyển hóa và nhắc lại nếu cần.

+ Ở một số người bệnh vẫn còn trạng thái hôn mê sau khi điều trị co giật bằng diazepam và pyridoxine hydrochlorid thì sau khoảng 36 - 42 giờ hôn mê sẽ tiến thêm một lần từ 3 - 5 gam pyridoxine hydrochlorid nữa, khoảng 30 phút sau người bệnh sẽ tỉnh hoàn toàn. Tuy nhiên nếu dùng pyridoxine hydrochlorid quá liều thì cũng có thể gây các tác dụng không mong muốn về thần kinh vì vậy phải xem xét khi dùng pyridoxine hydrochlorid để điều trị co giật hoặc hôn mê do Isoniazid.

+ Các thuốc lợi tiểu thẩm thấu phải dùng càng sớm càng tốt để giúp thải nhanh thuốc qua thận ra khỏi cơ thể và phải tiếp tục trong nhiều giờ sau khi các triệu chứng lâm sàng đã được cải thiện để đảm bảo thải hết Isoniazid. Thường đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 - 4 gam pyridoxine hydrochlorid, sau đó cứ 30 phút tiêm bắp 1 gam cho tới khi toàn bộ liều được dùng.

+ Thêm phân thận nhân tạo và thẩm phân màng bụng cần được dùng kèm với thuốc lợi tiểu. Ngoài ra phải có liệu pháp chống giảm oxy không khí thở vào, hạ huyết áp và viêm phổi do sốc.

• Pyrazinamid

- **Biểu hiện:** Các kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường như SGOT, SGPT tăng. Tăng tu phát này trở lại bình thường khi ngừng dùng thuốc.

- **Xử trí:** Rửa dạ dày, điều trị hỗ trợ. Có thể thêm phân để loại bỏ Pyrazinamid.

12. Dược lực học:

- Mã ATC: J04AM05.

• Rifampicin:

- Rifampicin là dẫn chất kháng sinh bán tổng hợp của Rifampicin B. Rifampicin có hoạt tính với các vi khuẩn thuộc chủng *Mycobacterium* đặc biệt là vi khuẩn lao, phồng và *Mycobacterium* khác như *M. bovis*, *M. avium*. Nồng độ tối thiểu ức chế đối với vi khuẩn lao là 0,1 - 2,0 mcg/ml.

Ngoài ra Rifampicin không kháng chéo với các kháng sinh và các thuốc trị lao khác. Rifampicin ức chế hoạt tính enzyme tổng hợp RNA phụ thuộc DNA của vi khuẩn *Mycobacterium* và các vi khuẩn khác bằng cách tạo phức bền vững thuốc - enzym.

• Isoniazid:

- Isoniazid là một trong những thuốc hóa học đầu tiên được chọn trong điều trị lao. Thuốc đặc hiệu cao, có tác dụng chống lại *Mycobacterium tuberculosis* và các *Mycobacterium* khác điển hình khác như *M. bovis*, *M. kansasii*. Isoniazid diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở vị trí tổn thương và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn.

- Cơ chế tác dụng chính xác của Isoniazid vẫn chưa biết nhưng có thể do thuốc ức chế tổng hợp acid mycolic và phá vỡ thành tế bào vi khuẩn lao. Nồng độ tối thiểu ức chế *in vitro* đối với trực khuẩn lao từ 0,02 - 0,2 mcg/ml.

• Pyrazinamid:

- Pyrazinamid là một thuốc trong đa hóa trị liệu chống lao, chủ yếu dùng trong 8 tuần đầu của hóa trị liệu ngắn ngày. Pyrazinamid có tác dụng diệt trực khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*) nhưng không có tác dụng với các *Mycobacterium* khác hoặc các vi khuẩn khác trên *in vitro*. Nồng độ tối thiểu ức chế trực khuẩn lao dưới 20 mcg/ml ở pH 5,6; thuốc hầu như không có tác dụng ở pH trung tính. Pyrazinamid có tác dụng với trực khuẩn lao đang tồn tại trong môi trường môi bảo có tính acid của đại thực bào. Đáp ứng viêm ban đầu với hóa trị liệu làm tăng số vi khuẩn trong môi trường acid. Khi đáp ứng viêm giảm và pH tăng thì hoạt tính diệt khuẩn của Pyrazinamid giảm. Tác dụng phụ thuộc vào pH giải thích hiệu lực lâm sàng của thuốc trong giai đoạn 8 tuần đầu hóa trị liệu ngắn ngày. Trực khuẩn lao kháng thuốc nhanh khi dùng Pyrazinamid đơn độc.

13. Dược động học:

• Rifampicin:

- Rifampicin được hấp thu nhanh chóng qua đường tiêu hóa. Khi dùng liều 600 mg sau 2 - 4 giờ đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 7 - 9 mcg/ml. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu của thuốc. Liên kết protein huyết tương 80%. Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể, khuếch tán vào dịch não tủy khi màng não bị viêm. Thuốc vào được cả nhau thai và sữa mẹ. Thể tích phân bố bằng 1,6 ± 0,2 lít/kg. Rifampicin chuyển hóa ở gan. Thuốc bị khử acetyl nhanh thành chất chuyển hóa vẫn còn hoạt tính (2S - O - desacetyl - rifampicin). Các chất chuyển hóa khác đã xác định được là rifampin, quinon, desacetyl - rifampin quinon và 3 - formyl - rifampin. Rifampicin thải trừ qua mật, phân và nước tiểu và trải qua chu trình ruột - gan. 60 - 65% liều dùng thải trừ qua phân. Khoảng 10% thuốc thải trừ ở dạng không biến đổi trong nước tiểu. 15% là chất chuyển hóa còn hoạt tính và 7% là dẫn chất 3 - formyl không còn hoạt tính. Nửa đời thải trừ của Rifampicin lúc khởi đầu là 3 - 5 giờ; khi dùng lặp lại nửa đời giảm còn 2 - 3 giờ, nửa đời kéo dài ở người suy gan.

• Isoniazid:

- Isoniazid hấp thu nhanh và hoàn toàn theo đường tiêu hóa. Sau khi uống liều 5 mg/kg thể trọng được 1 - 2 giờ, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được là 3 - 5 mcg/ml. Thức ăn làm chậm hấp thu và giảm sinh khả dụng của Isoniazid. Isoniazid phân bố vào tất cả các cơ quan, các mô và dịch cơ thể. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bình thường chỉ bằng 20% nồng độ thuốc trong huyết tương, nhưng trong viêm màng não nồng độ này tăng lên 65 - 90%. Nồng độ thuốc đạt được trong màng phổi bằng 45% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Thuốc thấm được vào hang lao đã đóng qua nhau thai và vào thai nhi. Isoniazid chuyển hóa ở gan bằng phản ứng acetyl hóa, chủ yếu tạo thành acetylisoniazid và acid isonicotinic. Bán kỳ thải trừ của Isoniazid ở người bệnh có chức năng gan thận bình thường từ 1 - 4 giờ phụ thuộc vào loại chuyển hóa thuốc nhanh hoặc chậm và kéo dài hơn ở người bệnh suy giảm chức năng gan hoặc suy thận nặng. Trung bình 50% thuốc được loại bỏ qua thận theo hai loại chuyển hóa Isoniazid chậm, ngược lại người châu Á chủ yếu loại bỏ thuốc qua thận theo loại chuyển hóa Isoniazid nhanh. Hiệu quả điều trị của Isoniazid không khác nhau giữa nhóm chuyển hóa nhanh và chậm nếu Isoniazid được dùng hàng ngày hoặc 2 - 3 lần trong tuần. Tuy nhiên hiệu quả điều trị sẽ giảm ở nhóm người bệnh chuyển hóa Isoniazid nhanh nếu chỉ dùng Isoniazid 1 lần trong tuần. Khi chức năng thận giảm, thải trừ Isoniazid chỉ hơi chậm lại nhưng điều này lại ảnh hưởng nhiều đến nhóm người bệnh chuyển hóa chậm. Vì vậy nếu người bệnh suy thận nặng, đặc biệt có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút mà người bệnh này lại thuộc chuyển hóa chậm thì nhất thiết phải giảm liều. Xấp xỉ 75 - 95% thuốc thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Một lượng nhỏ thải qua phân. Thuốc có thể được loại khỏi máu bằng thẩm phân thận nhân tạo hay thẩm phân màng bụng.

• Pyrazinamid:

- Pyrazinamid được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được 2 giờ sau khi uống liều 1,5 g là khoảng 35 mcg/ml và với liều 3 g là 66 mcg/ml. Thuốc phân bố vào các mô và dịch cơ thể kể cả gan, phổi, dịch não tủy. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy tương đương với nồng độ ổn định trong huyết tương khoảng 10%. Bán kỳ sinh học của thuốc (t_{1/2}) là 9 - 10 giờ dài hơn khi bị suy thận hoặc suy gan. Pyrazinamid bị thủy phân ở gan thành chất chuyển hóa chính có hoạt tính là acid pyrazinoic, chất này sau đó bị hydroxyl hóa thành acid 5 - hydroxy pyrazinoic. Thuốc đào thải qua thận, chủ yếu do lọc ở cầu thận. Khoảng 70% liều uống đào thải trong vòng 24 giờ.

Các nghiên cứu về dược động học trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy 3 thành phần Rifampicin, Isoniazid và Pyrazinamid trong thuốc TURBEZID tương đương sinh học với các thuốc đối chứng riêng lẻ khi sử dụng đồng thời với mức liều tương đương nhau.

14. Quy cách đóng gói: Vi 12 viên nén bao phim, hộp 03 vi, hộp 10 vi.

15. Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng nếu thấy viên thuốc bị phồng, bị biến màu hoặc có những dấu hiệu khác lạ và phải báo cho nhà sản xuất biết.

16. Bảo quản: Nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

17. Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

18. Tên và địa chỉ của cơ sở sản xuất:



Nhà sản xuất:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM NAM HÃ
415 Hàn Thuyên - Nam Định
Tel: 0228.3649408 - Fax: 0228.3644650.
Website: <http://www.namhapharma.com>