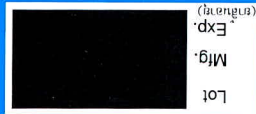


1/31

5/6/99

87/99



Methycobal[®] injection 500_{µg}
Mecobalamin 500 µg/ml



500

Each ampule (1 ml) contains
500 µg of mecobalamin
Solution for injection
l.m., l.v.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 27/3/18

Methycobal[®] injection 500_{µg}
Mecobalamin 500 µg/ml

10 ampules x 1 ml

Methycobal[®] injection 500_{µg}
Mecobalamin 500 µg/ml



500

Methycobal[®] injection 500_{µg}
Mecobalamin 500 µg/ml

Rip to open

500

Indications, dosage and administration, contraindications, precautions:
Please read the package insert.

Storage:
Store below 30°C. Protect from light.

Keep out of reach of children.
Read carefully the instruction before use.

Manufactured by:
Nipro Pharma Corporation Ise Plant
647-240, Ureshinotengeji-cho, Matsusaka-shi,
Mie, Japan

Under license of:
Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan

Imported to Thailand by:
Eisai (Thailand) Marketing Co., Ltd.
Bangkok, Thailand

ยาอันตราย
Reg. No. TH IC 344/33
Myan YYYYYYYYYY
VN-XXXXXX-XX

Rx Thuốc bán theo đơn
Methycobal[®] Injection 500 µg
Mecobalamin 500 µg/ml.
Dung dịch tiêm. Đường dùng: Tiêm bắp,
tiêm tĩnh mạch. Hộp 10 ống x 1 ml.
SDK: VN-XXXXX-XX. Chỉ định, chống
chỉ định, liều dùng, cách dùng, thận trọng
và các thông tin khác: xin đọc trong tờ
hướng dẫn sử dụng kèm theo. Số lô SX,
NSX, HD: xem "Lot", "Mfg.", "Exp." trên
bao bì. Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh
sáng.
**Đề xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn
sử dụng trước khi dùng.**
Sân xuất bởi: Nipro Pharma Corporation
Ise Plant, 647-240, Ureshinotengeji-cho,
Matsusaka-shi, Mie, Nhật Bản.
Theo giấy phép của: Eisai Co., Ltd.,
Tokyo, Nhật Bản
Nhà nhập khẩu: Công ty TNHH Một
Thành Viên Vimedimex Bình Dương, Số
18 L1-2 VSIP II, Đường số 3, KCN Việt
Nam-Singapore 2, Phường Hòa Phú, Thành
phố Thủ Dầu Một, Tỉnh Bình Dương.

500
Methycobal[®] injection 500_{µg}
Mecobalamin 500 µg/ml

Handwritten signature



Methycobal® 1ml
injection **500_{μg}**
Mecobalamin 500_{μg} / ml
(Light-sensitive)
Manufactured by
Nipro Pharma Corp. Ise Plant
under license of Eisai Co., Ltd.
Lot
Exp.

ITFコード
314488

Each ampule (1ml) contains 500_{μg} of mecobalamin.
Hold ampule's body, pull the ●-marked edge ① down (↓) ② up (↑)
and ③ remove (→). Grasp ampule and pull without twisting.

1ml



Methycobal®
injection **500_{μg}**
Mecobalamin 500_{μg} / ml

Store below 30°C.
Protect from light.

Lot
Mfg.
Exp.

Manufactured by:
Nipro Pharma Corporation
Ise Plant
Under license of:
Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan

1A-1 BKK

MAZ

Thuốc điều trị các bệnh lý thần kinh ngoại biên

Methycobal[®] Injection 500 µg

<Chế phẩm Mecobalamin>



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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Methycobal là một chế phẩm Mecobalamin, dạng coenzym của vitamin B₁₂ có trong máu và dịch não tủy, được bào chế bởi công ty dược phẩm Eisai Co., Ltd. Hoạt chất này được vận chuyển vào mô thần kinh cao hơn các dạng khác của vitamin B₁₂. Theo cơ chế sinh hóa, Mecobalamin tăng cường chuyển hóa acid nucleic, protein và lipid thông qua các phản ứng chuyển nhóm methyl. Về mặt dược lý học, Mecobalamin có tác dụng phục hồi những mô thần kinh bị tổn thương và ngăn chặn sự dẫn truyền các xung thần kinh bất thường.

Mecobalamin thúc đẩy quá trình trưởng thành và phân chia của nguyên hồng cầu, tổng hợp heme, do đó có tác dụng điều trị các bệnh cảnh thiếu máu.

Về mặt lâm sàng, Mecobalamin có tác dụng điều trị các bệnh nhân thiếu máu hồng cầu khổng lồ, bệnh lý thần kinh ngoại biên như viêm dây thần kinh do tiểu đường và viêm đa dây thần kinh.

Methycobal là chế phẩm vitamin B₁₂ được chứng minh có hiệu quả lâm sàng bằng những nghiên cứu mù đôi.

Thành phần

Methycobal Injection 500 µg là dung dịch màu đỏ trong suốt.

Mỗi ống tiêm (1 ml) chứa 500 µg Mecobalamin và 50 mg chất phụ gia D-manitol.

Danh sách tá dược:

D-manitol, nước pha tiêm.

Dạng bào chế

Dung dịch tiêm.

Chỉ định

Các bệnh lý thần kinh ngoại biên

Thiếu máu hồng cầu khổng lồ do thiếu vitamin B₁₂.

Chống chỉ định

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với Mecobalamin hay với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Đường dùng: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Liều thông thường đối với người lớn là một ống (500 µg Mecobalamin), tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, ba lần một tuần.

Liều dùng nên được chỉnh tùy theo tuổi bệnh nhân và mức độ trầm trọng của các triệu chứng.

Thiếu máu hồng cầu khổng lồ

Liều thông thường đối với người lớn là một ống (500 µg Mecobalamin), tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, ba lần một tuần. Sau khoảng 2 tháng điều trị, liều nên giảm xuống thành liều duy trì ở mức từ 1 đến 3 tháng tiêm nhắc lại một ống.

Thận trọng

(1) Tác động khi lái xe và vận hành máy móc

Dựa trên các đặc tính dược lực học và các báo cáo về tác dụng không mong muốn, không chắc là Methycobal làm suy giảm khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc.

(2) Thận trọng khi sử dụng

- 1) Methycobal dễ bị ánh sáng phân hủy. Sau khi mở ống cần phải dùng ngay và chú ý không để ánh sáng chiếu trực tiếp vào ống thuốc.
- 2) Khi tiêm bắp nên tuân theo những chỉ dẫn sau đây để tránh tổn thương mô và dây thần kinh tại chỗ:
 - a) Không nên tiêm nhiều lần vào một chỗ và điều này phải được đặc biệt chú ý khi tiêm cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.
 - b) Không nên tiêm trực tiếp vào đường đi của dây thần kinh.
 - c) Nếu bệnh nhân kêu đau nhiều hoặc thấy máu trào ngược vào ống tiêm sau khi cắm kim thì cần rút ra ngay và tiêm vào một chỗ khác.
- 3) Ống tiêm Methycobal là loại ống có “một điểm cắt”. Điểm cắt ống tiêm nên được lau bằng bông tẩm cồn trước khi bẻ ống tiêm.

(3) Quá liều

Đến nay chưa có kinh nghiệm về quá liều có chủ ý.

Thuốc giải độc đặc hiệu chưa được biết.

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Độ an toàn của Methycobal trong khi có thai chưa được xác định. Chỉ nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có thai hoặc những phụ nữ nghi ngờ đang có thai nếu lợi ích điều trị dự tính hơn hẳn bất kỳ nguy cơ nào có thể xảy ra.

Phụ nữ cho con bú

Handwritten signature

Mặc dù các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy Methycobal có thể được truyền qua sữa mẹ, kinh nghiệm con người cho đến nay cho thấy rằng ảnh hưởng của Methycobal được bài tiết qua sữa có thể là rất nhỏ nếu liều sử dụng cho phụ nữ cho con bú nằm trong liều dùng được duyệt.

Tương tác thuốc và những dạng tương tác khác
Nồng độ trong huyết thanh có thể giảm khi dùng đồng thời với thuốc tránh thai đường uống.
Cloramphenicol có thể làm giảm tác dụng của Methycobal trong bệnh thiếu máu.

Tác dụng không mong muốn

(1) Các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng (không rõ tần suất)

Sốc phản vệ

Có thể xảy ra sốc phản vệ như giảm huyết áp hoặc khó thở. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. Khi xảy ra các triệu chứng trên, ngừng dùng thuốc ngay lập tức và có các biện pháp điều trị thích hợp.

(2) Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Nhóm cơ quan hệ thống	< 0,1%	Không rõ tần suất
Rối loạn hệ miễn dịch		Sốc phản vệ ²⁾
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	Cảm giác nóng	Đau/ Xơ cứng tại chỗ tiêm bắp
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban ¹⁾	Tăng tiết mồ hôi
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu	

1) Khi có các triệu chứng trên, ngừng sử dụng Methycobal.

2) Khi có các triệu chứng trên, ngừng sử dụng Methycobal ngay lập tức và có các biện pháp điều trị thích hợp.

Dược lý học

Dược lực học

1. Mecobalamin là một loại coenzym vitamin B₁₂ nội sinh

Mecobalamin giữ vai trò quan trọng trong việc chuyển methyl như một coenzym trong sự tổng hợp methionin từ homocystein.

2. Tăng cường sự chuyển hóa acid nucleic, protein và lipid

Thực nghiệm với các dòng tế bào não chuột đã cho thấy Mecobalamin, bằng cách hoạt động như là một coenzym trong quá trình tạo methionin từ homocystein, đã tham gia vào quá trình tổng hợp thymidin từ deoxyuridin, và

tăng cường tổng hợp ADN và ARN. Các thực nghiệm trên tế bào thần kinh chuột cho thấy Mecobalamin tăng cường tổng hợp lecithin, một thành phần chủ yếu của bao myelin.^{1) 2)}

3. Được vận chuyển hiệu quả vào mô của tế bào thần kinh và cải thiện các rối loạn chuyển hóa

Thực nghiệm trên chuột cho thấy Mecobalamin, một đồng đẳng của vitamin B₁₂ có chứa nhóm CH₃, có nồng độ cao trong máu và dịch não tủy, được vận chuyển vào trong các tiểu thể của tế bào thần kinh mạnh hơn và nhiều hơn so với CN-B₁₂ (cyano-cobalamin). Thực nghiệm trên các tế bào thần kinh tọa ở chuột đã được gây bệnh tiểu đường cho thấy Mecobalamin giúp duy trì chức năng sợi trục bằng cách tăng cường tổng hợp các protein là thành phần cấu trúc chính của sợi trục và bình thường hóa tốc độ dẫn truyền xung thần kinh của các protein này trong sợi trục.^{3) 4)}

4. Phục hồi các tổn thương dây thần kinh trên mô hình bệnh thần kinh ngoại biên thực nghiệm

Các thực nghiệm bệnh lý học thần kinh và điện sinh lý cho thấy Mecobalamin ngăn chặn sự thoái hóa sợi thần kinh ở chuột và thỏ được gây bệnh thần kinh ngoại biên thực nghiệm bằng các thuốc như adriamicin và vincristin, hoặc gây tiểu đường thực nghiệm bằng streptozotocin. Hiệu quả của Mecobalamin đồng thời được nghiên cứu trên mô hình chuột lang được gây liệt mặt do chèn ép dây thần kinh. Quá trình phục hồi được đánh giá thông qua phản xạ chớp mắt, xung điện cơ và khảo sát mô học. Hiệu quả điều trị của nhóm dùng Mecobalamin cũng đạt hiệu quả tương tự như nhóm dùng steroid trong việc thúc đẩy quá trình hồi phục của mô thần kinh bị tổn thương do liệt.^{5) 6) 7)}

5. Ức chế các xung thần kinh bất thường do kích thích của mô thần kinh

Rễ trước và rễ sau của dây thần kinh tủy sống được cắt rời khỏi tủy sống ếch và được nối với dây thần kinh tọa. Kích thích điện vào đầu dưới của dây thần kinh đã được ngâm trong dung dịch Ringer và ghi lại hiệu điện thế hoạt động ở rễ trước và rễ sau của tủy sống. Sau đó hòa tan DBCC, OH-B₁₂, CH₃-B₁₂ lần lượt vào dung dịch Ringer trên ở nồng độ 500 µg/ml và so sánh tác dụng ức chế của các chất này đối với các xung dẫn truyền bất thường. Kết quả cho thấy tác dụng ức chế các xung kích thích thần kinh của Mecobalamin (CH₃-B₁₂) là mạnh nhất.⁸⁾

6. Cải thiện tình trạng thiếu máu nhờ quá trình thúc đẩy trưởng thành và phân chia của nguyên hồng cầu



Mecobalamin tăng cường tổng hợp acid nucleic trong tủy xương, cũng như sự trưởng thành và phân chia của nguyên hồng cầu, kết quả là gia tăng số lượng hồng cầu. Điều trị bằng Mecobalamin cho thấy có tác dụng hồi phục nhanh các chỉ số như: số lượng hồng cầu, hemoglobin và hematocrit ở chuột thiếu máu do thiếu vitamin B₁₂.

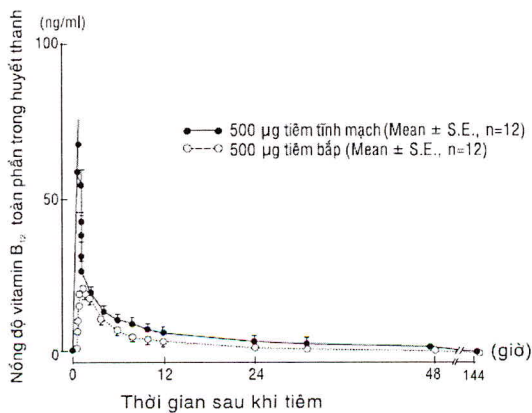
Dược động học

1. Dùng liều duy nhất

Khi dùng CH₃ - B₁₂ liều duy nhất 500 µg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch cho người lớn khỏe mạnh, thời gian để đạt nồng độ vitamin B₁₂ toàn phần cao nhất trong huyết thanh (Tmax) là 0,9 ± 0,1 giờ sau khi tiêm bắp và ngay lập tức đến 3 phút sau khi tiêm tĩnh mạch, và lượng tăng vitamin B₁₂ toàn phần tối đa trong huyết thanh (ΔC_{max}) là 22,4 ± 1,1 ng/ml sau khi tiêm bắp và 85,0 ± 8,9 ng/ml sau khi tiêm tĩnh mạch.

Diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trong máu (ΔAUC) là 204,1 ± 12,9 giờ.ng/ml sau khi tiêm bắp, và 358,6 ± 34,4 giờ.ng/ml sau khi tiêm tĩnh mạch.

Mặt khác, tỷ lệ gắn của thuốc với protein huyết tương gia tăng giống nhau giữa hai nhóm sau 144 giờ sử dụng thuốc.



2. Dùng liều lặp lại

Tiêm tĩnh mạch CH₃-B₁₂ ở liều 500 µg/ngày cho người lớn khỏe mạnh trong 10 ngày liên tục, nồng độ vitamin B₁₂ toàn phần trong huyết thanh đo được trước mỗi lần tiêm (ΔC_{min}) tăng lên theo ngày tiêm. Sau khi tiêm 2 ngày, nồng độ vitamin B₁₂ toàn phần trong huyết thanh tăng lên là 5,3 ± 1,8 ng/ml, khoảng 1,4 lần so với nồng độ sau 24 giờ (3,9 ± 1,2 ng/ml). Sau khi tiêm 3 ngày, nồng độ tăng lên là 6,8 ± 1,5 ng/ml hay bằng 1,7 lần nồng độ sau 24 giờ và nồng độ này được duy trì cho tới liều cuối cùng.⁹⁾

Nghiên cứu lâm sàng

1. Hiệu quả lâm sàng

Các nghiên cứu mù đôi cho thấy CH₃-B₁₂ có hiệu quả đối với bệnh thần kinh ngoại biên khi đánh giá sự cải thiện chung của các triệu chứng. Các nghiên cứu mù đôi cũng cho thấy việc dùng đường tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp đều mang lại hiệu quả ngang nhau.^{10) 11)}

2. Tác dụng không mong muốn và những biến đổi trị số cận lâm sàng

Tác dụng không mong muốn do dùng Methycobal đã gặp ở 5 trong số 1.864 bệnh nhân (0,27%). Tác dụng không mong muốn chủ yếu là phát ban da 2 ca (0,11%). Không ghi nhận trường hợp nào có sự biến đổi các trị số cận lâm sàng khi điều trị bằng Methycobal.

3. Các tác dụng không mong muốn khác

Không nên dùng thuốc kéo dài nhiều tháng nếu không thấy sự đáp ứng lâm sàng đáng kể đối với các bệnh nhân thiếu máu hồng cầu khổng lồ do thiếu vitamin B₁₂ hoặc bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Nghiên cứu tiền lâm sàng

1. Phân phối

Sau khi tiêm tĩnh mạch 24 giờ ⁵⁷Co-CH₃-B₁₂ (Mecobalamin gắn coban) ở liều 10 µg/kg cho chuột, hoạt tính phóng xạ coban được phát hiện với nồng độ cao theo thứ tự giảm dần ở các cơ quan: thận, tuyến thượng thận, ruột, tuyến tụy, tuyến yên và nồng độ phóng xạ tương đối thấp hơn ở mắt, tủy sống, não và cơ.

2. Độc tính cấp LD₅₀ (tính bằng mg/kg cân nặng)

Vật thí nghiệm	Tiêm tĩnh mạch	Đường uống
Chuột nhắt	> 666	> 1.000
Chuột cống	> 333	> 500
Thỏ	> 60	-
Chó săn chân ngắn	> 200	-

3. Độc tính bán cấp

Tiêm tĩnh mạch Mecobalamin cho chó săn chân ngắn ở liều 0,5 ; 5 ; 50 mg/kg/ngày trong 90 ngày liên tục. Những thay đổi về tổng trạng chung như cân nặng, máu và trọng lượng các tạng đều không đáng kể ở cả ba nhóm dùng liều khác nhau. Về mô bệnh học, khi quan sát bằng kính hiển vi quang học và kính hiển vi điện tử, cho thấy có sự tăng bạch cầu ưa acid và thể tiêu bào của các tế bào biểu mô ống thận gần ở nhóm dùng liều 50 mg/kg/ngày. Không phát hiện có sự thay đổi nào ở các cơ quan khác.

MAR

0303206
 CÔNG T
 TNHH
 KS
 VIỆT N
 AN-T.Đ
 0303206
 CÔNG
 TNHH
 KS
 ỆT N
 N-T.Đ

4. Độc tính trường điển

Tiêm tĩnh mạch Mecobalamin cho chó sản chân ngắn ở liều 0,5 ; 5 ; 50 mg/kg/ngày trong 12 tháng liên tục. Những thay đổi về tổng trạng chung như cân nặng, máu và trọng lượng các tạng đều không đáng kể ở cả ba nhóm dùng liều khác nhau. Về mô bệnh học, khi quan sát bằng kính hiển vi quang học và kính hiển vi điện tử, cho thấy có sự tăng bạch cầu ưa acid và thể tiêu bào của các tế bào biểu mô ống thận gần ở nhóm dùng liều 5 mg/kg/ngày hoặc cao hơn. Ở nhóm dùng liều 50 mg/kg/ngày thấy có sự tăng thể tiêu bào mao mạch tiêu cầu và tế bào kuppfer ở gan.

5. Nghiên cứu về sinh sản

Tiêm tĩnh mạch Mecobalamin ở liều 0,5 ; 5 ; 50 mg/kg/ngày cho chuột cống trước khi mang thai, trong giai đoạn sớm của thai kỳ, giai đoạn hình thành các tạng, giai đoạn chu sinh và cho con bú. Không có một dấu hiệu bất thường hay dị dạng nào được phát hiện ở bào thai và các chuột mới sinh.

Mô tả dược học

1. Methycobal Injection 500 µg

Methycobal tiêm là một dung dịch màu đỏ trong suốt, chứa trong ống tiêm màu nâu (loại ống có một điểm cắt)

pH: 5,3 - 7,3

Áp suất thẩm thấu (so với dung dịch nước muối sinh lý): # 1

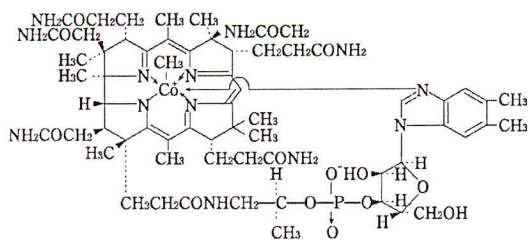
2. Đặc tính lý hóa của hoạt chất

Tên hoạt chất : Mecobalamin

Tên hóa học : α - (5,6-Dimethylbenzimidazolyl)-
Co - methyl - cobamid

Công thức phân tử: $C_{63} H_{91} CoN_{13} O_{14} P$

Trọng lượng phân tử : 1.344,40



Mecobalamin tồn tại tự nhiên dưới dạng tinh thể màu đỏ sẫm hoặc bột tinh thể, không mùi, không vị, ít tan trong nước, methanol và ethanol và hầu như không tan trong aceton, ether và chloroform. Thuốc hút ẩm và bị ánh sáng phân hủy.

Quy cách đóng gói

Hộp 10 ống x 1 ml

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản và sử dụng

- 1) Thận trọng:** Các ống tiêm Methycobal được đóng gói trong các bao bì để mờ và bảo vệ chống ánh sáng (LPE) để bảo vệ an toàn trong thời gian bảo quản, do đó chỉ lấy ống thuốc ra khỏi hộp LPE ngay trước khi dùng.
- 2) Bảo quản:** Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng.
- 3) Ngày hết hạn:** Thuốc này chỉ được sử dụng trước ngày hết hạn ghi trên nhãn và hộp thuốc.

Tài liệu tham khảo

- 1) Nakazawa, T. et al.: Vitamin, 42:193 (1970) MBL-0044
- 2) Kuroiwa, Y.: Nervous systems and Methy B₁₂ (Kyowa Kikaku Tsuushin 54, 1981) MBL-0679
- 3) Kuroiwa, Y.: Nervous systems and Methy B₁₂ (Kyowa Kikaku Tsuushin 23, 1981) MBL-0680
- 4) Takenaka, T. et al.: Prog. Med., 2: 1759 (1982) MBL-0313
- 5) Onishi, A. et al.: Jpn. J. Clin. Pharmacol., 10:247 (1979) MBL-0037
- 6) Fujita, H. et al.: Pract. Otol. (Kyoto), 77:1241 (1984) MBL-0423
- 7) Onishi, A. et al.: Jpn. J. Clin. Pharmacol., 18:387 (1987) MBL-0571
- 8) Takeshige, C. et al.: Vitamin, 44:272 (1971) MBL-0041
- 9) Ogawa, T. et al.: Vitamin, 63:123 (1989) MBL-0652
- 10) Kameyama, M. et al.: Jpn. J. Clin. Exp. Med., 49, 1967 (1972) MBL-0142
- 11) Maruyama, S. et al.: Jpn. J. Clin. Exp. Med., 66, 995 (1989) MBL-0651

Sản xuất bởi:

Nipro Pharma Corporation Ise Plant

647-240, Ureshinotengeji-cho, Matsusaka-shi, Mie, Nhật Bản

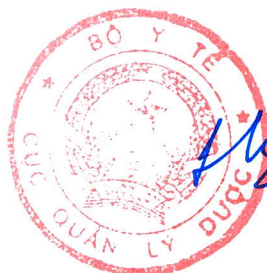
Theo giấy phép của:

Eisai Co., Ltd.
Tokyo, Nhật Bản



Ngày xem xét sửa đổi,
cập nhật lại nội dung
hướng dẫn sử dụng
thuốc:

MBLA.VN/04.17V



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh