

MAXXHEPA® URSO

Viên nang cứng - Acid ursodeoxycholic 150 mg/ 200 mg/ 250 mg/ 300 mg

Thuốc kê đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đề 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

1. Thành phần:

MAXXHEPA® URSO 150

Acid ursodeoxycholic (UDCA, ursodiol) 150 mg

Tá dược: Povidon, Microcrystalline cellulose, Pregelatinised starch, Lactose, Natri starch glycolat, Natri lauryl sulfat, Colloidal anhydrous silica, Talc, Magnesi stearat.

MAXXHEPA® URSO 200 capsules

Acid ursodeoxycholic (UDCA, ursodiol) 200 mg

Tá dược: Povidon, Microcrystalline cellulose, Pregelatinised starch, Lactose, Natri starch glycolat, Natri lauryl sulfat, Colloidal anhydrous silica, Talc, Magnesi stearat.

MAXXHEPA® URSO 250

Acid ursodeoxycholic (UDCA, ursodiol) 250 mg

Tá dược: Povidon, Microcrystalline cellulose, Pregelatinised starch, Lactose, Natri starch glycolat, Natri lauryl sulfat, Colloidal anhydrous silica, Talc, Magnesi stearat.

MAXXHEPA® URSO 300 capsules

Acid ursodeoxycholic (UDCA, ursodiol) 300 mg

Tá dược: Povidon, Microcrystalline cellulose, Pregelatinised starch, Lactose, Natri starch glycolat, Natri lauryl sulfat, Colloidal anhydrous silica, Talc, Magnesi stearat.

2. Quy cách đóng gói: Vì nhôm - PVC, 10 viên/ vi. Hộp 1 vi/túi nhôm, 3 vi/túi nhôm, hoặc 10 vi/túi nhôm.

3. Tính chất

Mã ATC: A05AA02

Dược lực học

- Acid ursodeoxycholic (UDCA, ursodiol) là một acid mật thân nước tự nhiên, có nguồn gốc từ cholesterol, chiếm một phần nhỏ trong tổng lượng acid mật ở người.

- Acid ursodeoxycholic sử dụng đường uống giúp làm tăng lượng acid mật này liên quan đến liều dùng, để trở thành acid mật chính, thay thế/hoàn chuyển nồng độ gây độc của các acid mật nội sinh kỵ nước (loại acid mật có xu hướng tích lũy trong bệnh gan tắc mật).

- Acid ursodeoxycholic có tác dụng bảo vệ gan, lợi mật, làm tan sỏi mật, giảm lipid trong máu, giảm cholesterol trong máu và một số tác dụng điều hòa miễn dịch:

- Bảo vệ các tế bào biểu mô ống mật bị tổn thương chống lại các tác dụng gây độc của các acid mật.
- Ưc chế sự chết theo chương trình của các tế bào gan.
- Giảm tiết cholesterol, giảm hấp thu cholesterol ở ruột và kích thích giải phóng sỏi cholesterol mới trong mật.
- Kích thích tế bào gan và các tế bào biểu mô ống mật bài tiết mật.
- Giảm mật tạo sỏi, tăng nồng độ các acid mật, tăng hoạt động của men lipase, cải thiện chức năng tiêu hóa.
- Tác dụng điều hòa miễn dịch: giảm biểu hiện bệnh lý của kháng nguyên phù hợp mô chính HLA I trên tế bào gan và HLA II trên tế bào biểu mô ống mật, ức chế tạo interleukin-2, giảm số lượng bạch cầu ái toan.

Dược động học

Hấp thu: bình thường acid ursodeoxycholic chiếm một phần nhỏ trong tổng lượng acid mật ở người (khoảng 5%). Sau khi uống, phần lớn các acid ursodeoxycholic được hấp thu bởi sự khuếch tán thụ động và sự hấp thu này là không hoàn toàn.

Chuyển hóa: ngay sau khi được hấp thu, khoảng 70% acid ursodeoxycholic được gan tiết ra khi không bị bệnh gan. Điều này dẫn đến nồng độ trong máu tuần hoàn thấp. Khi bệnh gan trở nặng, mức độ gan tiết ra giảm. Trong gan, acid ursodeoxycholic liên hợp với glycin hoặc taurin, sau đó được bài tiết vào mật. Các chất liên hợp này của acid ursodeoxycholic được hấp thu ở ruột non theo các cơ chế thụ động và chủ động. Các chất liên hợp này cũng có thể được tách ra ở hồi tràng bởi các enzym trong ruột, dẫn đến sự hình thành acid ursodeoxycholic tự do, chất này có thể được tái hấp thu và liên hợp lại trong gan. Acid ursodeoxycholic không hấp thu đi vào đại tràng, nơi hầu như được khử 7-OH thành acid lithocholic. Một phần acid ursodeoxycholic được chuyển thành dạng đồng phân lập thể chenodiol/ acid chenodeoxycholic (CDCA) thông qua trung gian 7-oxo. Chenodiol cũng được khử 7-OH thành acid lithocholic. Các chất chuyển hóa này kém hòa tan và được bài tiết trong phân. Một phần nhỏ acid lithocholic được tái hấp thu, liên hợp với glycin hoặc taurin ở trong gan và được gắn gốc sulfat ở vị trí thứ 3. Liên hợp acid lithocholic sulfat hóa tạo ra được bài tiết vào mật và sau đó đào thải trong phân.

Phân bố: ở những người khỏe mạnh, ít nhất 70% acid ursodeoxycholic (không liên hợp) gắn với protein huyết tương. Chưa có thông tin về sự gắn kết của acid ursodeoxycholic liên hợp với protein huyết tương ở những người khỏe mạnh hay bệnh nhân xơ gan mật nguyên phát. Tuy nhiên, vì hiệu quả của acid ursodeoxycholic liên quan đến nồng độ của nó trong mật hơn là trong huyết tương, nồng độ trong huyết thanh không phải là yếu tố biểu thị của sinh khả dụng về mặt lâm sàng. Thể tích phân bố của nó chưa được xác định, nhưng được cho là thấp do thuốc được phân bố chủ yếu ở mật và

ruột non. Trong mật, nồng độ đỉnh của acid ursodeoxycholic đạt được trong 1-3 giờ.

Bài tiết: acid ursodeoxycholic đào thải chủ yếu qua phân. Khi điều trị, sự bài tiết qua nước tiểu tăng lên, nhưng vẫn ít hơn 1%, ngoại trừ trong bệnh gan ứ mật nghiêm trọng.

4. Chỉ định

MAXXHEPA® URSO được chỉ định trong:

- Điều trị xơ gan do mật nguyên phát (PBC).
- Làm tan sỏi túi mật cholesterol không cản quang ở những bệnh nhân có hoạt động chức năng túi mật.
- Điều trị rối loạn gan mật kèm bệnh xơ nang ở trẻ em từ 6-18 tuổi.

5. Liều lượng - cách dùng

Nên nuốt nguyên viên với nước.

Cần quan tâm uống thuốc đều đặn.

Không có hạn chế về tuổi khi dùng MAXXHEPA® URSO trong điều trị xơ gan do mật nguyên phát (PBC) và làm tan sỏi túi mật không cản quang.

Xơ gan do mật nguyên phát (PBC)

Người lớn: liều dùng khuyến cáo của acid ursodeoxycholic là 14 ± 2 mg/kg/ngày. Trong 3 tháng đầu điều trị, MAXXHEPA® URSO nên chia liều dùng 2-4 lần trong ngày. Cùng với sự cải thiện các trị số của gan có thể dùng liều một lần vào buổi tối.

Dùng MAXXHEPA® URSO trong điều trị xơ gan do mật nguyên phát (PBC) có thể tiếp tục vô thời hạn.

Trẻ em: liều dùng tính theo trọng lượng cơ thể.

Bảng 1: Liều dùng của acid ursodeoxycholic trong điều trị xơ gan do mật nguyên phát (12-16 mg/kg/ngày)

Cân nặng (kg)	Khoảng liều (mg)	MAXXHEPA® URSO (số viên nang x số lần/ngày)			
		150	200	250	300
10 - 20	120 - 320	1 x 2	-	-	-
20 - 30	240 - 480	1 x 2-3	1 x 2	1 x 2	-
30 - 40	360 - 640	1 x 3-4	1 x 2-3	1 x 2	1 x 2
40 - 50	480 - 800	1 x 4	1 x 3-4	1 x 2-3	1 x 2
50 - 60	600 - 960	-	1 x 3-4	1 x 3-4	1 x 2-3
60 - 70	720 - 1120	-	2 x 2-3	1 x 3-4	1 x 3-4
> 70	> 1120	-	2 x 3	2 x 3-4	1 x 4

Làm tan sỏi túi mật

Người lớn: liều thường dùng của acid ursodeoxycholic là 8-12 mg/kg/ngày dùng một lần vào buổi tối hoặc chia thành nhiều liều. Khi cần thiết, có thể tăng liều lên 15 mg/kg mỗi ngày đối với bệnh nhân béo phì. Thời gian cần thiết để làm tan sỏi có thể từ 6 đến 24 tháng, tùy thuộc vào kích thước và thành phần của sỏi.

Theo dõi qua chụp túi mật có thuốc cản quang hoặc siêu âm mỗi 6 tháng có thể giúp ích cho đến khi hết sỏi.

Điều trị liên tục cho đến 2 lần liên tiếp chụp túi mật có thuốc cản quang và/hoặc siêu âm cách nhau 4-12 tuần không xác định được sỏi túi mật. Điều này do các kỹ thuật này không đáng tin cậy cho phép nhìn thấy sỏi có đường kính nhỏ hơn 2 mm. Khả năng sỏi túi mật tái phát sau khi điều trị tan sỏi túi mật bằng acid mật đã được ước tính lên đến 50% sau 5 năm. Hiệu quả của MAXXHEPA® URSO trong điều trị sỏi túi mật cản quang hoặc cản quang một phần chưa được thử nghiệm nhưng những loại sỏi này nói chung được cho là ít tan hơn sỏi không cản quang. Các sỏi không phải cholesterol chiếm 10-15% sỏi không cản quang và có thể không bị acid mật hòa tan.

Trẻ em: sỏi túi mật giàu cholesterol và xơ gan do mật nguyên phát rất hiếm gặp ở trẻ em, nhưng khi phát hiện bệnh, liều dùng nên tính theo trọng lượng cơ thể. Không có dữ liệu đầy đủ về hiệu quả và an toàn đối với trẻ em.

Người lớn tuổi: không có bằng chứng gợi ý cần thay đổi liều cho người lớn nhưng cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân lớn tuổi.

Bảng 2: Liều dùng của acid ursodeoxycholic trong điều trị làm tan sỏi túi mật (8-12 mg/kg/ngày)

Cân nặng (kg)	Khoảng liều (mg)	MAXXHEPA® URSO (số viên nang x số lần/ngày)			
		150	200	250	300
10 - 20	80 - 240	1	1	0	0
20 - 30	160 - 360	1 x 1-2	1	1	1
30 - 40	240 - 480	1 x 2-3	1 x 2	1 x 1-2	1
40 - 50	320 - 600	1 x 2-4	1 x 2-3	1 x 2	1 x 1-2
50 - 60	400 - 720	1 x 3-5	1 x 2-3	1 x 2-3	1 x 2
60 - 70	480 - 840	2 x 2-3	1 x 3-4	1 x 2-3	1 x 2-3
	> 840	-	2 x 2-3	2 x 2-3	1 x 3-4

Rối loạn gan mật liên quan đến bệnh xơ nang ở trẻ em 6 - 18 tuổi

Liều dùng khuyến cáo của acid ursodeoxycholic là 20 mg/kg/ngày chia thành 2-3 liều, khi cần thiết có thể tăng lên đến 30 mg/kg mỗi ngày.

Bảng 3: Liều dùng của acid ursodeoxycholic trong điều trị rối loạn gan mật liên quan đến bệnh xơ nang ở trẻ em 6 - 18 tuổi (20 mg/kg/ngày)

Cân nặng (kg)	Khoảng liều (mg)	MAXXHEPA® URSO (số viên nang x số lần/ngày)			
		150	200	250	300
10 - 20	200-400	1 x 2	1 x 2	-	-
20 - 30	400-600	1 x 3-4	1 x 2-3	1 x 2	1 x 2
30 - 40	600-800	2 x 2-3	2 x 2	1 x 3	1 x 2-3
40 - 50	800-1000	2 x 3	2 x 2	1 x 4	1 x 3
50 - 60	1000-1200	2 x 4	2 x 3	2 x 2	2 x 2
60 - 70	1200-1400	3 x 3	2 x 3	2 x 3	2 x 2
> 70	> 1400	-	3 x 3	2 x 3	2 x 3

Quên dùng thuốc: nếu bỏ lỡ một liều, bệnh nhân được khuyến dùng liều đó ngay khi nhớ ra. Nếu liều dùng này gần với thời gian của liều tiếp theo, bỏ qua liều bị lỡ và dùng liều tiếp theo đều đặn theo lịch. Không dùng liều gấp đôi.

6. Chống chỉ định

- Không dùng MAXXHEPA® URSO cho các bệnh nhân có:
 - Quá mẫn với acid mật hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
 - Viêm túi mật hoặc đường mật cấp tính.
 - Tắc ống mật (tắc ống mật chủ hoặc ống túi mật).
 - Con đau quận mật thường xuyên.
 - Sỏi mật với hóa cân quang.
 - Co thắt túi mật suy giảm, túi mật không hoạt động chức năng.
 - Bệnh viêm ruột.
 - Các tình trạng bệnh gan và ruột cản trở sự quay trở lại tuần hoàn gan-ruột của các acid mật: ứ mật ngoài gan, ứ mật trong gan, bệnh gan cấp tính, mạn tính hay nặng, đang bị loét tá tràng, đang bị loét dạ dày.
 - Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, hoặc những phụ nữ có ý định mang thai. Khi được dùng trong rối loạn gan mật kèm bệnh xơ nang ở trẻ em từ 6-18 tuổi:
 - Phẫu thuật nối thông đường mật-ruột không thành công hay không hồi phục dòng mật ở trẻ em bị teo đường mật.

7. Cảnh báo và thận trọng

Theo dõi bệnh nhân:
 Nên dùng acid ursodeoxycholic dưới sự giám sát y khoa. Trong suốt 3 tháng đầu điều trị, các thông số chức năng gan như aspartate transaminase (AST/SGOT), alanine transaminase (ALT/SGPT) và gamma-glutamyl transferase (γGT) nên được bác sĩ theo dõi mỗi 4 tuần, sau đó mỗi 3 tháng. Bên cạnh việc cho phép xác định những người đáp ứng và không đáp ứng trong số những bệnh nhân đang được điều trị xơ gan do mật nguyên phát, việc theo dõi này cũng sẽ tạo điều kiện phát hiện sớm suy gan tiềm ẩn, đặc biệt ở những bệnh nhân xơ gan do mật nguyên phát giai đoạn tiến triển.

Khi dùng để điều trị xơ gan do mật nguyên phát giai đoạn tiến triển (PBC):

Xơ gan mật bù được nhận thấy trong rất hiếm trường hợp, tình trạng này giảm bớt một phần sau khi ngưng điều trị. Ở bệnh nhân bị xơ gan do mật nguyên phát, rất hiếm các trường hợp triệu chứng lâm sàng có thể xấu đi lúc bắt đầu điều trị, ví dụ ngứa có thể tăng. Trong trường hợp này liều dùng nên giảm xuống còn một viên nang mỗi ngày và sau đó tăng dần đến liều khuyến cáo. Nếu bị tiêu chảy, phải giảm liều và trong trường hợp tiêu chảy kéo dài, nên ngưng điều trị.

Khi dùng để làm tan sỏi cholesterol túi mật:

Nên thăm khám túi mật (chụp túi mật uống thuốc cân quang) với hình ảnh tổng quát và hình ảnh bị tắc ở tư thế đứng và nằm ngửa (kiểm tra qua siêu âm) 6-10 tháng sau khi bắt đầu điều trị để đánh giá tiến triển liệu pháp điều trị và phát hiện kịp thời bất kỳ tình trạng vô hóa sỏi túi mật nào, tùy thuộc vào kích thước sỏi. Nếu không thể nhìn thấy túi mật trên phim X-quang, hoặc trong trường hợp sỏi túi mật bị vô hóa, co thắt túi mật suy giảm hoặc cơn đau quận mật thường xuyên, không nên dùng acid ursodeoxycholic.

Tá dược

Thuốc có chứa lactose. Do đó, bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Các đối tượng đặc biệt

Phụ nữ có khả năng mang thai: chỉ nên dùng thuốc cho phụ nữ có khả năng mang thai nếu họ dùng biện pháp ngừa thai đáng tin cậy: các biện pháp

ngừa thai không phải hormon hoặc các thuốc ngừa thai uống estrogen liều thấp được khuyến nghị. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân nữ dùng viên acid ursodeoxycholic để làm tan sỏi túi mật, nên dùng biện pháp ngừa thai không phải hormon hiệu quả, bởi vì thuốc ngừa thai uống dạng hormon có thể làm tăng tỷ lệ sỏi mật. Phải loại trừ khả năng mang thai trước khi bắt đầu điều trị.

Bệnh nhi: tính an toàn và hiệu quả của acid ursodeoxycholic trên trẻ em chưa được xác nhận.

Bệnh nhân lớn tuổi: các nghiên cứu phù hợp với acid ursodeoxycholic hiện chưa được thực hiện trong nhóm bệnh nhân lớn tuổi. Tuy nhiên, các vấn đề riêng biệt ở người lớn tuổi sẽ hạn chế việc sử dụng hay lợi ích của acid ursodeoxycholic ở người lớn tuổi là điều có thể xảy ra.

Gan/mật/tụy: bệnh nhân bị xuất huyết do giãn tĩnh mạch, bệnh não gan, cổ trướng, hoặc cần ghép gan khẩn cấp, cần được điều trị đặc hiệu thích hợp. Cần thận trọng khi sử dụng acid ursodeoxycholic trong trường hợp tắc mật một phần do nguyên nhân ngoài gan.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có hoặc ít dữ liệu về việc dùng acid ursodeoxycholic ở phụ nữ mang thai đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính gây quái thai trong giai đoạn sớm của thai kỳ. Không được dùng acid ursodeoxycholic trong khi mang thai. Ngưng điều trị và đến khám bác sĩ ngay khi phát hiện có thai.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Vẫn chưa biết liệu acid ursodeoxycholic có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do vậy, không nên dùng acid ursodeoxycholic cho phụ nữ đang cho con bú. Nếu cần phải điều trị với acid ursodeoxycholic, phải ngưng cho con bú sữa mẹ.

10. Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc

Acid ursodeoxycholic không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

11. Tương tác thuốc

Không nên dùng acid ursodeoxycholic cùng với than hoạt tính, colestyramin, colestipol hoặc các thuốc kháng acid chứa hydroxid nhôm và/hoặc smectite (oxid nhôm), vì các thuốc này gắn acid ursodeoxycholic vào ruột non, do đó cản trở sự hấp thu và hiệu quả của nó. Nếu cần thiết dùng thuốc có chứa một trong các chất này, phải uống ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi dùng acid ursodeoxycholic.

Acid ursodeoxycholic có thể ảnh hưởng sự hấp thu ciclosporin từ ruột non. Ở những bệnh nhân đang dùng ciclosporin, bác sĩ nên kiểm tra nồng độ ciclosporin trong máu và điều chỉnh liều ciclosporin nếu cần.

Trong vài trường hợp cá biệt acid ursodeoxycholic có thể làm giảm hấp thu ciprofloxacin.

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng đồng thời acid ursodeoxycholic (500 mg/ngày) và rosuvastatin (20 mg/ngày) làm tăng nhẹ nồng độ rosuvastatin trong huyết tương. Sự liên quan trên lâm sàng của tương tác thuốc này với các thuốc statin khác chưa được biết rõ.

Acid ursodeoxycholic đã cho thấy có thể làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) của thuốc đối vận calci nitrendipin ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Theo dõi sát kết quả của việc sử dụng đồng thời nitrendipin và acid ursodeoxycholic đã được khuyến cáo. Có thể cần tăng liều nitrendipin. Tương tác thuốc làm giảm hiệu quả điều trị của dapsone cũng đã được ghi nhận.

Các nội tiết tố tạo estrogen và một số thuốc hạ cholesterol trong máu như clofibrat làm tăng tiết cholesterol ở gan và do đó có thể thúc đẩy tạo sỏi mật, điều này phản tác dụng dùng acid ursodeoxycholic để làm tan sỏi túi mật.

12. Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ở liều khuyến cáo, acid ursodeoxycholic được dung nạp tốt và tác dụng không mong muốn không đáng kể.

Thường gặp (ADR ≥ 1/100)

Rối loạn tiêu hóa: phân nhão hoặc tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Rất hiếm (ADR < 1/10 000)

Rối loạn tiêu hóa: đau vùng bụng trên bên phải trầm trọng, táo bón.

Rối loạn gan mật: vô hóa sỏi túi mật, xơ gan mật bù.

Rối loạn da và mô dưới da: nổi mề đay, ngứa, phát ban da.

13. Quá liều

Tiêu chảy có thể xảy ra trong trường hợp quá liều. Nhìn chung, những triệu chứng khác khi quá liều thường ít xảy ra vì sự hấp thu acid ursodeoxycholic giảm khi tăng liều và do đó phần nhiều hơn sẽ được bài tiết qua phân.

Các biện pháp đặc hiệu là không cần thiết và hậu quả của tiêu chảy nên được điều trị triệu chứng với phục hồi cân bằng nước và điện giải.

14. Bảo quản: Ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

15. Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: 22/06/2017.