TN - 33674 BS1. 461/Đ160

MẪU NHÃN

1. Nhãn trên vỉ 10 viên

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
22 -02- 2018
Lần đầu:.....

Số lô SX, HD :
In chìm trên vỉ

2. Nhãn trên hộp 02 vỉ x 10 viên

Đà Nẵng, ngày 31 tháng 5 năm 2017

TỔNG GIÁM ĐỐC

M.S.D.N: 0400102081
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC DANAPHA
THÀNH PHỐ ĐÀ NẴNG

DS. Nguyễn Quang Trị, MBA

Rx- THUỐC BÁN THEO ĐƠN Thông tin cho cán bộ y tế

DARINOL 300

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng - Để thuốc xa tầm tay trẻ em - Thông báo ngay cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN-HÀM LƯỢNG: Mỗi viên nén chứa

Allopurinol ..... : 300 mg

Tá dược (maltodextrin, lactose monohydrat, povidon K30, low substituted hydroxypropylcellulose, magnesi stearat, Aerosil) vừa đủ ..... : 1 viên

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén hình trụ tròn, màu trắng, một mặt có số 300, mặt kia nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Thuốc ép trong vỉ nhôm/PVC, vỉ 10 viên, hộp 02 vỉ, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược lực học

- Allopurinol và chất chuyển hóa oxipurinol làm giảm sản xuất acid uric do ức chế xanthin oxidase, là enzym chuyển hypoxanthin thành xanthin và chuyển xanthin thành acid uric. Do đó allopurinol làm giảm nồng độ acid uric cả trong huyết thanh và trong nước tiểu. Nồng độ xanthin oxidase không thay đổi khi dùng allopurinol kéo dài. Allopurinol cũng làm tăng tái sử dụng hypoxanthin và xanthin để tổng hợp acid nucleic và nucleotid, kết quả làm tăng nồng độ nucleotid dẫn tới ức chế ngược lần nữa tổng hợp purin. Nồng độ acid uric trong huyết thanh thường giảm có ý nghĩa trong vòng 2 - 3 ngày sau khi dùng thuốc, đạt nồng độ thấp nhất sau 1 - 3 tuần điều trị và trở lại giá trị như trước khi điều trị sau khi ngừng thuốc 1 - 2 tuần.
- Do làm giảm nồng độ của acid uric cả trong huyết thanh và nước tiểu ở dưới giới hạn độ tan, allopurinol ngăn ngừa hoặc làm giảm sự lắng đọng urat, do đó ngăn ngừa sự xảy ra hoặc tiến triển của cả viêm khớp trong bệnh gút và bệnh thận do urat. Ở bệnh nhân bị gút mạn tính, allopurinol có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm sự hình thành sạn urat và các thay đổi mạn tính ở khớp. Sau vài tháng điều trị, làm giảm tần suất của các cơn gút cấp, làm giảm nồng độ urat trong nước tiểu, ngăn ngừa hoặc giảm sự hình thành của sỏi acid uric hoặc calci oxalat ở thận.
- Allopurinol không có tác dụng giảm đau và chống viêm nên không dùng trong điều trị các đợt gút cấp. Thuốc có thể làm viêm kéo dài và nặng lên trong đợt cấp. Allopurinol có thể làm tăng tần suất các đợt cấp trong 6 - 12 tháng đầu điều trị, ngay cả khi đã duy trì được nồng độ urat huyết thanh bình thường. Do đó, cần phải dùng thêm colchicin liều dự phòng trong 3 - 6 tháng đầu điều trị với allopurinol. Mặc dù vậy, cơn cấp vẫn có thể xảy ra, nhưng cơn ngắn và nhẹ hơn. Vẫn tiếp tục điều trị allopurinol không thay đổi liều.

Dược động học

- Sau khi uống, khoảng 80 % - 90 % liều uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 6 giờ ở liều thường dùng. Khoảng 70 % - 76 % allopurinol được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành oxipurinol. Allopurinol và oxipurinol không gắn với protein huyết tương.
- Sau khi uống một liều 300 mg, nồng độ cao nhất trong huyết tương của allopurinol khoảng 2 - 3 microgam/ml và của oxipurinol khoảng 5 - 6,5 microgam/ml, có thể tăng lên đến 30 - 50 microgam/ml ở bệnh nhân suy thận.
- Thời gian bán thải trong huyết tương của allopurinol khoảng 1 - 3 giờ, của oxipurinol khoảng 12 - 30 giờ, kéo dài rõ rệt ở bệnh nhân suy thận. Cả allopurinol và oxipurinol được liên hợp thành dạng ribonucleosid tương ứng của chúng.
- Thải trừ chủ yếu qua thận nhưng thải chậm do oxipurinol được tái hấp thu ở ống thận. Khoảng 70 % liều dùng hàng ngày được thải trừ trong nước tiểu là oxipurinol và tới 10 % là allopurinol. Dùng kéo dài có thể thay đổi tỉ lệ này, vì allopurinol ức chế chuyển hóa của chính nó. Phần còn lại của liều dùng được thải trừ qua phân. Cả allopurinol và oxipurinol được tìm thấy trong sữa mẹ.

CHỈ ĐỊNH

- Giảm sự hình thành urat/acid uric trong những bệnh gây lắng đọng urat/acid uric (như viêm khớp do gút, sạn urat ở da, sỏi thận) hoặc nguy cơ lâm sàng có thể dự đoán trước (như điều trị khối u ác tính có thể dẫn đến bệnh thận cấp do acid uric). Các tình trạng chủ yếu có thể gây lắng đọng urat/acid uric là: gút tự phát; sỏi thận acid uric; bệnh thận cấp do acid uric; bệnh ung thư và bệnh tăng sinh tủy xương, nồng độ urat cao xuất hiện một cách tự nhiên hoặc sau khi điều trị độc tế bào; rối loạn enzym dẫn đến tăng sản xuất urat như: hypoxanthin-guanin phosphoribosylotransferase (hội chứng Lesch-Nyhan), glucose-6-phosphatase (bệnh dự trữ glycogen), phosphoribosylpyrophosphat synthetase, phosphoribosylpyrophosphat amidotransferase, adenin phosphoribosyltransferase.
- Điều trị sỏi thận do 2,8-dihydroxyadenin (2,8-DHA) liên quan đến tình trạng giảm hoạt tính của adenin phosphoribosyltransferase.
- Điều trị sỏi thận calci oxalat hỗn hợp tái phát gặp trong chứng tăng uric niệu khi chế độ ăn và các biện pháp tương tự thất bại.

LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

Darinol 300 có thể dùng đường uống 1 lần/ngày sau bữa ăn. Thuốc được dung nạp tốt, đặc biệt là sau khi ăn. Nếu liều hàng ngày vượt quá 300 mg và khi có biểu hiện không dung nạp qua đường tiêu hóa, có thể phải chia liều thích hợp.

Cần theo dõi nồng độ urat huyết thanh và nồng độ urat/acid uric để điều chỉnh liều phù hợp.

Khuyến cáo dùng dạng bào chế với hàm lượng thích hợp khác cho các liều dùng 100 - 200 mg.

Người lớn

Allopurinol nên được chỉ định ở liều lượng thấp như 100 mg/ngày để giảm nguy cơ tác dụng phụ và chỉ tăng liều khi đáp ứng urat huyết thanh không thỏa đáng. Cần thận trọng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Liều khuyến cáo như sau:

- Tình trạng bệnh nhẹ: 100 - 200 mg/ngày.
- Tình trạng nặng vừa phải: 300 - 600 mg/ngày.
- Tình trạng nặng: 700 - 900 mg/ngày.
- Liều dựa trên trọng lượng cơ thể: 2 - 10 mg/kg cân nặng/ngày.

Trẻ em

Trẻ em dưới 15 tuổi: 10 - 20 mg/kg cân nặng/ngày, tối đa 400 mg/ngày. Sử dụng ở trẻ em hiếm khi được chỉ định, ngoại trừ các bệnh ác tính (đặc biệt là bệnh bạch cầu) và các rối loạn enzym như hội chứng Lesch-Nyhan.

Người cao tuổi

Trong trường hợp không có dữ liệu cụ thể, nên dùng liều thấp nhất làm giảm urat thỏa đáng.

Bệnh nhân suy thận

Vì allopurinol và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua thận nên chức năng thận suy giảm có thể dẫn đến kéo dài thời gian lưu giữ thuốc và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc trong huyết tương. Ở bệnh nhân suy thận nặng, nên dùng liều thấp hơn 100 mg/ngày hoặc dùng liều đơn 100 mg trong thời gian hơn 1 ngày. Nếu có thể theo dõi nồng độ oxipurinol trong huyết tương, nên điều chỉnh liều để duy trì nồng độ oxipurinol huyết tương dưới 100 micromol/lít (15,2 mg/lít). Allopurinol và các chất chuyển hóa của nó được loại bỏ bằng thẩm tách thận. Nếu thẩm tách 2 - 3 lần/tuần nên dùng liều từ 300 - 400 mg allopurinol ngay sau mỗi lần thẩm tách mà không cần đến thời gian chuyển tiếp.

Bệnh nhân suy gan

Cần giảm liều dùng ở bệnh nhân bị suy gan. Xét nghiệm chức năng gan định kỳ được khuyến cáo trong giai đoạn đầu điều trị.

Điều trị các tình trạng urat cao như ung thư, hội chứng Lesch-Nyhan

Cần phải điều trị chứng tăng acid uric huyết và/hoặc tăng uric niệu bằng allopurinol trước khi bắt đầu liệu pháp gây độc tế bào. Phải đảm bảo uống nước đầy đủ để duy trì tác dụng bài niệu tối ưu và kiềm hóa nước tiểu để tăng khả năng hòa tan urat/acid uric niệu. Liều khởi đầu của allopurinol nên thấp hơn khuyến cáo.

Nếu bệnh thận do urat hoặc các bệnh lý khác làm suy giảm chức năng thận, điều trị như ở bệnh nhân suy thận.

Các bước này có thể làm giảm nguy cơ lắng đọng xanthin và/hoặc oxipurinol lắng đọng tình hình lâm sàng phức tạp.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với allopurinol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Không nên dùng đồng thời allopurinol với muối sắt ở những bệnh nhân mắc chứng nhiễm sắc tố sắt tự phát (hoặc tiền sử gia đình mắc chứng này).
- Trẻ em dưới 6 tuổi.
- Phụ nữ cho con bú.
- Thuốc không được khuyến cáo dùng phối hợp với vidarabin và trong thời kỳ mang thai.
- Ngưng thuốc ngay lập tức khi xuất hiện phát ban da hoặc có dấu hiệu quá mẫn khác.

THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- *Hội chứng quá mẫn, SJS và TEN:* Phản ứng quá mẫn của allopurinol có thể biểu hiện bằng nhiều cách khác nhau, bao gồm ban sần, hội chứng quá mẫn (DRESS) và SJS/TEN. Nếu những phản ứng này xuất hiện bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị, ngưng allopurinol ngay lập tức. Không nên tái chỉ định allopurinol ở bệnh nhân có hội chứng quá mẫn và SJS/TEN. Có thể dùng corticosteroid để khắc phục phản ứng quá mẫn của da.
- *Người mang alen HLA-B*5801:* Alen HLA-B*5801 đã được chứng minh có liên quan đến nguy cơ bị hội chứng quá mẫn và SJS/TEN do allopurinol. Tần suất của alen HLA-B*5801 khác nhau giữa các dân tộc. Nếu bệnh nhân được biết là mang alen HLA-B*5801, việc sử dụng allopurinol có thể được xem xét nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ. Đề phòng các dấu hiệu của hội chứng quá mẫn hoặc SJS/TEN và ngưng điều trị ngay khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên.
- *Suy thận mạn tính:* Bệnh nhân suy thận mạn tính và đang dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thiazid có thể tăng nguy cơ phản ứng quá mẫn bao gồm SJS/TEN do allopurinol. Đề phòng các dấu hiệu của hội chứng quá mẫn hoặc SJS/TEN và ngưng điều trị ngay lập tức và vĩnh viễn khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên.
- *Suy gan hoặc suy thận:* Cần giảm liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp hoặc suy tim với thuốc lợi tiểu hoặc thuốc ức chế men chuyển, có thể bị suy giảm chức năng thận kèm theo, allopurinol nên được sử dụng thận trọng với nhóm bệnh nhân này.
- *Tăng acid uric huyết không có triệu chứng:* Allopurinol không được chỉ định cho chứng tăng acid uric huyết không triệu chứng. Thay đổi chế độ ăn uống và kiểm soát các yếu tố nguy cơ có thể điều chỉnh tình trạng này.

- *Cơn gút cấp tính:* Không nên bắt đầu điều trị bằng allopurinol cho đến khi cơn gout cấp giảm hoàn toàn. Trong giai đoạn đầu điều trị với allopurinol, cũng như với các thuốc gây uric niệu, có thể xuất hiện cơn viêm khớp gút cấp. Cần dự phòng bằng một thuốc kháng viêm thích hợp hoặc colchicin ít nhất 1 tháng. Nếu các cơn cấp tiến triển ở những bệnh nhân dùng allopurinol, tiếp tục điều trị với cùng liều lượng và kết hợp với một thuốc kháng viêm thích hợp.

- *Lắng đọng xanthin:* Khi tỷ lệ hình thành urat tăng đáng kể (bệnh ác tính và quá trình điều trị bệnh ác tính, hội chứng Lesch-Nyhan), nồng độ xanthin trong nước tiểu trong một vài trường hợp có thể tăng lên đủ để gây lắng đọng trong đường niệu. Nguy cơ này có thể giảm thiểu bằng cách bổ sung nước thích hợp để pha loãng nước tiểu đến mức tối ưu.

- *Ảnh hưởng của sỏi thận acid uric:* Điều trị thích hợp với allopurinol làm tan các sỏi acid uric lớn, khả năng gây tắc nghẽn niệu quản ít xảy ra.

- *Rối loạn tuyến giáp:* Trong một nghiên cứu dài hạn, TSH tăng (> 5,5 µIU/mL) ở bệnh nhân điều trị dài hạn với allopurinol (5,8 %).

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

THỜI KỲ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Không có bằng chứng rõ ràng về sự an toàn của allopurinol trong thai kỳ của người, mặc dù nó đã được sử dụng rộng rãi trong nhiều năm. Chỉ sử dụng trong thai kỳ khi không có phương pháp thay thế an toàn hơn và khi bệnh gây rủi ro cho mẹ hoặc thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Allopurinol và oxipurinol được bài tiết trong sữa mẹ. Nồng độ allopurinol 1,4 mg/l và oxipurinol 53,7 mg/l đã được tìm thấy trong sữa mẹ ở 1 phụ nữ dùng liều 100 mg/ngày. Tuy nhiên, không có dữ liệu liên quan về ảnh hưởng của allopurinol hoặc các chất chuyển hóa của nó đối với trẻ bú sữa mẹ.

TÁC DỤNG ĐỐI VỚI KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC VÀ NGƯỜI LÀM VIỆC TRÊN CAO

Vì các phản ứng phụ như buồn ngủ, chóng mặt và mất ngủ đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng allopurinol, bệnh nhân nên thận trọng trước khi lái xe, vận hành máy móc hoặc tham gia các hoạt động nguy hiểm.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

- 6-mercaptopurin và azathioprin: Azathioprin được chuyển hóa thành 6-mercaptopurin, chất này bị bất hoạt bởi xanthin oxidase. Khi dùng 6-mercaptopurin hoặc azathioprin

đồng thời với allopurinol, chỉ nên dùng 1/4 liều 6-mercaptopurin hoặc azathioprin thông thường vì hoạt động của xanthin oxidase sẽ kéo dài tác dụng của chúng.

- Vidarabin (Adenin arabinosid): Thời gian bán thải trong huyết tương của vidarabin tăng lên khi dùng đồng thời với allopurinol. Thận trọng khi dùng phối hợp để tránh tăng độc tính.

- Salicylat và các thuốc tăng uric niệu: Oxipurinol, chất chuyển hóa chủ yếu của allopurinol và có tác dụng điều trị, được bài tiết qua thận theo cách tương tự urat. Do đó, thuốc có tác dụng tăng uric niệu như probenecid hoặc liều cao salicylat có thể làm tăng bài tiết oxipurinol, làm giảm tác dụng điều trị của allopurinol.

- Clopropamid: Dùng đồng thời allopurinol với clorpropamid khi chức năng thận suy giảm có thể tăng nguy cơ hạ glucose huyết kéo dài vì allopurinol hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể cạnh tranh bài tiết ở ống thận với clopropamid.

- Thuốc chống đông máu loại coumarin: Đã có báo cáo về tăng hoạt tính của warfarin và các thuốc chống đông máu loại coumarin khi dùng đồng thời với allopurinol, do đó cần theo dõi cẩn thận ở những bệnh nhân này.

- Phenytoin: Allopurinol có thể ức chế quá trình oxy hóa ở gan của phenytoin nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa được chứng minh.

- Theophyllin: Ức chế sự chuyển hóa của theophyllin đã được báo cáo. Cơ chế chưa rõ do xanthin oxidase tham gia vào quá trình chuyển hóa của theophyllin ở người. Nên theo dõi nồng độ theophyllin ở bệnh nhân bắt đầu hoặc tăng liều điều trị với allopurinol.

- Ampicillin/Amoxicillin: Tăng phản ứng phát ban da đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng ampicillin hoặc amoxicillin cùng với allopurinol so với những bệnh nhân không dùng cả hai loại thuốc này. Nguyên nhân chưa rõ, tuy nhiên, khuyến cáo những bệnh nhân dùng allopurinol cần thay thế ampicillin hoặc amoxicillin nếu được.

- Cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin, mecloroethamin: Tăng ức chế tủy xương được báo cáo ở một số những bệnh nhân ung thư (trừ bệnh bạch cầu), khi dùng đồng thời allopurinol. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu có kiểm soát tốt ở những bệnh nhân điều trị bằng cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin và/hoặc mecloroethamin (clormethin hydroclorid), allopurinol dường như không làm tăng độc tính của các tác nhân gây độc tế bào này.

- Cyclosporin: Nồng độ cyclosporin trong huyết tương có thể tăng lên khi điều trị cùng với allopurinol, cần cân nhắc khả năng tăng độc tính của cyclosporin nếu dùng phối hợp.

- Didanosin: Ở những người tình nguyện khỏe mạnh và những bệnh nhân HIV dùng didanosin, nồng độ didanosin trong huyết tương C_{max} và diện tích dưới đường cong AUC tăng gấp đôi khi dùng cùng allopurinol (300 mg mỗi ngày) nhưng không ảnh hưởng đến thời gian bán thải của thuốc. Không nên dùng chung 2 thuốc này. Nếu bắt buộc dùng đồng thời, cần giảm liều didanosin và theo dõi chặt chẽ.

- Thuốc lợi tiểu: Tương tác giữa allopurinol và furosemid làm tăng nồng độ urat trong huyết thanh và nồng độ oxipurinol trong huyết tương đã được báo cáo. Nguy cơ quá mẫn tăng khi dùng allopurinol với thuốc lợi tiểu, cụ thể là thiazid, đặc biệt là ở bệnh nhân suy thận.

- Thuốc ức chế men chuyển: Nguy cơ quá mẫn tăng khi dùng allopurinol với thuốc ức chế men chuyển, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tần số được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (≥ 1/10); Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); Ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); Rất hiếm gặp (< 1/10.000).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm khuẩn	Rất hiếm gặp	Mụn nhọt
Rối loạn máu và bạch huyết	Rất hiếm gặp	Mất bạch cầu hạt Thiếu máu bất sản Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn
	Rất hiếm gặp	Ung thư hạch bạch huyết
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hiếm gặp	Đái tháo đường Tăng lipid máu
Rối loạn tâm thần	Rất hiếm gặp	Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hiếm gặp	Hôn mê Mất cảm giác/tê liệt Mất điều hòa Rối loạn thàn kinh ngoại biên Dị cảm Buồn ngủ Loạn vị giác
Rối loạn thị giác	Rất hiếm gặp	Đục thủy tinh thể Giảm thị lực Thoái hóa võng mạc
Rối loạn thính giác và tai trong	Rất hiếm gặp	Chóng mặt
Rối loạn nhịp tim	Rất hiếm gặp	Đau thắt ngực Nhịp tim chậm
Rối loạn mạch máu	Rất hiếm gặp	Tăng huyết áp

Rối loạn tiêu hóa	Ít gặp	Nôn Buồn nôn
	Rất hiếm gặp	Nôn ra máu Bệnh tiêu chảy phân mỡ Viêm miệng Thay đổi thói quen đi tiêu
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Xét nghiệm chức năng gan bất thường
	Hiếm gặp	Viêm gan (bao gồm hoại tử gan và viêm gan u hạt)
Rối loạn mô da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban
	Hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson/Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)
	Rất hiếm gặp	Phù mạch Phát ban do thuốc Rụng tóc Thay đổi màu tóc
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hiếm gặp	Chứng huyết niệu Chứng tăng ure huyết
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rất hiếm gặp	Vô sinh nam Rối loạn cương dương Nữ hóa tuyến vú
Rối loạn chung	Rất hiếm gặp	Phù Mệt mỏi Suy nhược Sốt

Thông báo cho Bác sĩ các tác dụng không mong muốn mà bạn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Liều uống đến 22,5 g allopurinol không có báo cáo về tác dụng không mong muốn. Các triệu chứng và dấu hiệu bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy và chóng mặt đã được báo cáo ở một bệnh nhân uống 20 g allopurinol và phục hồi sau các biện pháp hỗ trợ chung. Sự hấp thu mạnh allopurinol có thể gây ức chế đáng kể hoạt tính của xanthin oxidase, không có tác dụng bất lợi trừ khi dùng đồng thời các thuốc khác, đặc biệt là 6-mercaptopurin và/hoặc azathioprin.

Xử trí

Bổ sung nước để duy trì tác dụng lợi tiểu tối ưu tạo thuận lợi cho việc bài tiết allopurinol và các chất chuyển hóa của nó. Thẩm tách máu có thể được sử dụng nếu cần thiết.

CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

- Không dùng thuốc quá hạn ghi trên hộp, hoặc khi có nghi ngờ về chất lượng thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. *Muốn biết thêm thông tin về thuốc, xin hãy hỏi ý kiến của Bác sĩ hoặc Dược sĩ.*

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

Thuốc được sản xuất tại

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC DANAPHA

253 - Dũng Sĩ Thanh Khê - Quận Thanh Khê - TP Đà nẵng

Tel: 0236.3760130 Fax: 0236.3760127 Tư vấn: 0236.3760131

Email: info@danapha.com

Và phân phối trên toàn quốc

Đà Nẵng, ngày 31 tháng 5 năm 2017

TỔNG GIÁM ĐỐC

M.S.D.N: 0400102091 - C.T.C.P - CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC DANAPHA - THÀNH PHỐ ĐÀ NẴNG

DS. Nguyễn Quang Trị, MBA

Rx-Thuốc bán theo đơn **Thông tin cho bệnh nhân**

DARINOL 300

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng - Để thuốc xa tầm tay trẻ em - Thông báo ngay cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén chứa

Allopurinol ..... : 300 mg

Tá dược (maltodextrin, lactose monohydrat, povidon K30, low substituted hydroxypropylcellulose, magnesi stearat, Aerosil) vừa đủ ..... : 1 viên

MÔ TẢ SẢN PHẨM: Viên nén hình trụ tròn, màu trắng, một mặt có số 300, mặt kia nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Thuốc ép trong vỉ nhôm/PVC, vỉ 10 viên, hộp 02 vỉ, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ

- Giảm sự hình thành urat/acid uric trong những bệnh gây lắng đọng urat/acid uric (như viêm khớp do gút, sạn urat ở da, sỏi thận) hoặc nguy cơ lâm sàng có thể dự đoán trước (như điều trị khối u ác tính có thể dẫn đến bệnh thận cấp do acid uric). Các tình trạng chủ yếu có thể gây lắng đọng urat/acid uric là: gút tự phát; sỏi thận acid uric; bệnh thận cấp do acid uric; bệnh ung thư và bệnh tăng sinh tủy xương, nồng độ urat cao xuất hiện một cách tự nhiên hoặc sau khi điều trị độc tế bào; rối loạn enzym dẫn đến tăng sản xuất urat như: hypoxanthin-guanin phosphoribosylotransferase (hội chứng Lesch-Nyhan), glucose-6-phosphatase (bệnh dự trữ glycogen), phosphoribosylpyrophosphat synthetase, phosphoribosylpyrophosphat amidotransferase, adenin phosphoribosyltransferase.
- Điều trị sỏi thận do 2,8-dihydroxyadenin (2,8-DHA) liên quan đến tình trạng giảm hoạt tính của adenin phosphoribosyltransferase.
- Điều trị sỏi thận calci oxalat hỗn hợp tái phát gặp trong chứng tăng uric niệu khi chế độ ăn và các biện pháp tương tự thất bại.

NÊN DÙNG THUỐC NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG

Cách dùng: Darinol 300 có thể dùng đường uống 1 lần/ngày sau bữa ăn. Thuốc được dung nạp tốt, đặc biệt là sau khi ăn. Nếu liều hàng ngày vượt quá 300 mg và khi có biểu hiện không dung nạp qua đường tiêu hóa, có thể phải chia liều thích hợp.

Cần theo dõi nồng độ urat huyết thanh và nồng độ urat/acid uric để điều chỉnh liều phù hợp.

Khuyến cáo dùng dạng bào chế với hàm lượng thích hợp khác cho các liều dùng 100 - 200 mg.

Liều dùng

Người lớn

Allopurinol nên được chỉ định ở liều lượng thấp như 100 mg/ngày để giảm nguy cơ tác dụng phụ và chỉ tăng liều khi đáp ứng urat huyết thanh không thỏa đáng. Cần thận trọng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Liều khuyến cáo như sau:

- Tình trạng bệnh nhẹ: 100 - 200 mg/ngày.

- Tình trạng nặng vừa phải: 300 - 600 mg/ngày.
- Tình trạng nặng: 700 - 900 mg/ngày.
- Liều dựa trên trọng lượng cơ thể: 2 - 10 mg/kg cân nặng/ngày.

Trẻ em

Trẻ em dưới 15 tuổi: 10 - 20 mg/kg cân nặng/ngày, tối đa 400 mg/ngày. Sử dụng ở trẻ em hiếm khi được chỉ định, ngoại trừ các bệnh ác tính (đặc biệt là bệnh bạch cầu) và các rối loạn enzym như hội chứng Lesch-Nyhan.

Người cao tuổi

Trong trường hợp không có dữ liệu cụ thể, nên dùng liều thấp nhất làm giảm urat thỏa đáng.

Bệnh nhân suy thận

Vì allopurinol và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua thận nên chức năng thận suy giảm có thể dẫn đến kéo dài thời gian lưu giữ thuốc và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc trong huyết tương. Ở bệnh nhân suy thận nặng, nên dùng liều thấp hơn 100 mg/ngày hoặc dùng liều đơn 100 mg trong thời gian hơn 1 ngày. Nếu có thể theo dõi nồng độ oxipurinol trong huyết tương, nên điều chỉnh liều để duy trì nồng độ oxipurinol huyết tương dưới 100 micromol/lít (15,2 mg/lít). Allopurinol và các chất chuyển hóa của nó được loại bỏ bằng thẩm tách thận. Nếu thẩm tách 2 - 3 lần/tuần nên dùng liều từ 300 - 400 mg allopurinol ngay sau mỗi lần thẩm tách mà không cần đến thời gian chuyển tiếp.

Bệnh nhân suy gan

Cần giảm liều dùng ở bệnh nhân bị suy gan. Xét nghiệm chức năng gan định kỳ được khuyến cáo trong giai đoạn đầu điều trị.

Điều trị các tình trạng urat cao như ung thư, hội chứng Lesch-Nyhan

Cần phải điều trị chứng tăng acid uric huyết và/hoặc tăng uric niệu bằng allopurinol trước khi bắt đầu liệu pháp gây độc tế bào. Phải đảm bảo uống nước đầy đủ để duy trì tác dụng bài niệu tối ưu và kiềm hóa nước tiểu để tăng khả năng hòa tan urat/acid uric niệu. Liều khởi đầu của allopurinol nên thấp hơn khuyến cáo.

Nếu bệnh thận do urat hoặc các bệnh lý khác làm suy giảm chức năng thận, điều trị như ở bệnh nhân suy thận.

Các bước này có thể làm giảm nguy cơ lắng đọng xanthin và/hoặc oxipurinol lắng đọng tình hình lâm sàng phức tạp.

KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY

- Quá mẫn cảm với allopurinol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Không nên dùng đồng thời allopurinol với muối sắt ở những bệnh nhân mắc chứng nhiễm sắc tố sắt tự phát (hoặc tiền sử gia đình mắc chứng này).
- Trẻ em dưới 6 tuổi.
- Phụ nữ cho con bú.
- Thuốc không được khuyến cáo dùng phối hợp với vidarabin và trong thời kỳ mang thai.
- Ngưng thuốc ngay lập tức khi xuất hiện phát ban da hoặc có dấu hiệu quá mẫn khác.

NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY

- *Hội chứng quá mẫn, SJS và TEN:* Phản ứng quá mẫn của allopurinol có thể biểu hiện bằng nhiều cách khác nhau, bao gồm ban sần, hội chứng quá mẫn (DRESS) và SJS/TEN. Nếu những phản ứng này xuất hiện bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị, ngưng allopurinol ngay lập tức. Không nên tái chỉ định allopurinol ở bệnh nhân có hội chứng quá mẫn và SJS/TEN. Có thể dùng corticosteroid để khắc phục phản ứng quá mẫn của da.
- *Người mang alen HLA-B*5801:* Alen HLA-B*5801 đã được chứng minh có liên quan đến nguy cơ bị hội chứng quá mẫn và SJS/TEN do allopurinol. Tần suất của alen HLA-B*5801 khác nhau giữa các dân tộc. Nếu bệnh nhân được biết là mang alen HLA-B*5801, việc sử dụng allopurinol có thể được xem xét nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ. Đề phòng các dấu hiệu của hội chứng quá mẫn hoặc SJS/TEN và ngưng điều trị ngay khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên.
- *Suy thận mạn tính:* Bệnh nhân suy thận mạn tính và đang dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thiazid có thể tăng nguy cơ phản ứng quá mẫn bao gồm SJS/TEN do allopurinol. Đề phòng các dấu hiệu của hội chứng quá mẫn hoặc SJS/TEN và ngưng điều trị ngay lập tức và vĩnh viễn khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên.
- *Suy gan hoặc suy thận:* Cần giảm liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp hoặc suy tim với thuốc lợi tiểu hoặc thuốc ức chế men chuyển, có thể bị suy giảm chức năng thận kèm theo, allopurinol nên được sử dụng thận trọng với nhóm bệnh nhân này.
- *Tăng acid uric huyết không có triệu chứng:* Allopurinol không được chỉ định cho chứng tăng acid uric huyết không triệu chứng. Thay đổi chế độ ăn uống và kiểm soát các yếu tố nguy cơ có thể điều chỉnh tình trạng này.
- *Cơn gút cấp tính:* Không nên bắt đầu điều trị bằng allopurinol cho đến khi cơn gout cấp giảm hoàn toàn. Trong giai đoạn đầu điều trị với allopurinol, cũng như với các thuốc gây uric niệu, có thể xuất hiện cơn viêm khớp gút cấp. Cần dự phòng bằng một thuốc kháng viêm thích hợp hoặc colchicin ít nhất 1 tháng. Nếu các cơn cấp tiến triển ở những bệnh nhân dùng allopurinol, tiếp tục điều trị với cùng liều lượng và kết hợp với một thuốc kháng viêm thích hợp.
- *Lắng đọng xanthin:* Khi tỷ lệ hình thành urat tăng đáng kể (bệnh ác tính và quá trình điều trị bệnh ác tính, hội chứng Lesch-Nyhan), nồng độ xanthin trong nước tiểu trong một vài trường hợp có thể tăng lên đủ để gây lắng đọng trong đường niệu. Nguy cơ này có thể giảm thiểu bằng cách bổ sung nước thích hợp để pha loãng nước tiểu đến mức tối ưu.
- *Ảnh hưởng của sỏi thận acid uric:* Điều trị thích hợp với allopurinol làm tan các sỏi acid uric lớn, khả năng gây tắc nghẽn niệu quản ít xảy ra.
- *Rối loạn tuyến giáp:* Trong một nghiên cứu dài hạn, TSH tăng (> 5,5 µIU/mL) ở bệnh nhân điều trị dài hạn với allopurinol (5,8 %).
- Thuốc có chứa lactose, những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

THỜI KỲ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Không có bằng chứng rõ ràng về sự an toàn của allopurinol trong thai kỳ của người, mặc dù nó đã được sử dụng rộng rãi trong nhiều năm. Chỉ sử dụng trong thai kỳ khi không có phương pháp thay thế an toàn hơn và khi bệnh gây rủi ro cho mẹ hoặc thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Allopurinol và oxipurinol được bài tiết trong sữa mẹ. Nồng độ allopurinol 1,4 mg/l và oxipurinol 53,7 mg/l đã được tìm thấy trong sữa mẹ ở 1 phụ nữ dùng liều 100 mg/ngày. Tuy nhiên, không có dữ liệu liên quan về ảnh hưởng của allopurinol hoặc các chất chuyển hóa của nó đối với trẻ bú sữa mẹ.

TÁC DỤNG ĐỐI VỚI KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC VÀ LÀM VIỆC TRÊN CAO

Vì các phản ứng phụ như buồn ngủ, chóng mặt và mất ngủ đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng allopurinol, bệnh nhân nên thận trọng trước khi lái xe, vận hành máy móc hoặc tham gia các hoạt động nguy hiểm.

NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY

- 6-mercaptopurin và azathioprin: Azathioprin được chuyển hóa thành 6-mercaptopurin, chất này bị bất hoạt bởi xanthin oxidase. Khi dùng 6-mercaptopurin hoặc azathioprin đồng thời với allopurinol, chỉ nên dùng 1/4 liều 6-mercaptopurin hoặc azathioprin thông thường vì hoạt động của xanthin oxidase sẽ kéo dài tác dụng của chúng.
- Vidarabin (Adenin arabinosid): Thời gian bán thải trong huyết tương của vidarabin tăng lên khi dùng đồng thời với allopurinol. Thận trọng khi dùng phối hợp để tránh tăng độc tính.
- Salicylat và các thuốc tăng uric niệu: Oxipurinol, chất chuyển hóa chủ yếu của allopurinol và có tác dụng điều trị, được bài tiết qua thận theo cách tương tự urat. Do đó, thuốc có tác dụng tăng uric niệu như probenecid hoặc liều cao salicylat có thể làm tăng bài tiết oxipurinol, làm giảm tác dụng điều trị của allopurinol.
- Clopropamid: Dùng đồng thời allopurinol với clorpropamid khi chức năng thận suy giảm có thể tăng nguy cơ hạ glucose huyết kéo dài vì allopurinol hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể cạnh tranh bài tiết ở ống thận với clopropamid.
- Thuốc chống đông máu loại coumarin: Đã có báo cáo về tăng hoạt tính của warfarin và các thuốc chống đông máu loại coumarin khi dùng đồng thời với allopurinol, do đó cần theo dõi cẩn thận ở những bệnh nhân này.
- Phenytoin: Allopurinol có thể ức chế quá trình oxy hóa ở gan của phenytoin nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa được chứng minh.
- Theophyllin: Ức chế sự chuyển hóa của theophyllin đã được báo cáo. Cơ chế chưa rõ do xanthin oxidase tham gia vào quá trình chuyển hóa của theophyllin ở người. Nên theo dõi nồng độ theophyllin ở bệnh nhân bắt đầu hoặc tăng liều điều trị với allopurinol.
- Ampicillin/Amoxicillin: Tăng phản ứng phát ban da đã được báo cáo ở những bệnh nhân

dùng ampicillin hoặc amoxicillin cùng với allopurinol so với những bệnh nhân không dùng cả hai loại thuốc này. Nguyên nhân chưa rõ, tuy nhiên, khuyến cáo những bệnh nhân dùng allopurinol cần thay thế ampicillin hoặc amoxicillin nếu được.

- Cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin, mecloroethamin: Tăng ức chế tủy xương được báo cáo ở một số những bệnh nhân ung thư (trừ bệnh bạch cầu), khi dùng đồng thời allopurinol. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu có kiểm soát tốt ở những bệnh nhân điều trị bằng cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin và/hoặc mecloroethamin (clormethin hydroclorid), allopurinol dường như không làm tăng độc tính của các tác nhân gây độc tế bào này.
- Cyclosporin: Nồng độ cyclosporin trong huyết tương có thể tăng lên khi điều trị cùng với allopurinol, cần cân nhắc khả năng tăng độc tính của cyclosporin nếu dùng phối hợp.
- Didanosin: Ở những người tình nguyện khỏe mạnh và những bệnh nhân HIV dùng didanosin, nồng độ didanosin trong huyết tương C_{max} và diện tích dưới đường cong AUC tăng gấp đôi khi dùng cùng allopurinol (300 mg mỗi ngày) nhưng không ảnh hưởng đến thời gian bán thải của thuốc. Không nên dùng chung 2 thuốc này. Nếu bắt buộc dùng đồng thời, cần giảm liều didanosin và theo dõi chặt chẽ.
- Thuốc lợi tiểu: Tương tác giữa allopurinol và furosemid làm tăng nồng độ urat trong huyết thanh và nồng độ oxipurinol trong huyết tương đã được báo cáo. Nguy cơ quá mẫn tăng khi dùng allopurinol với thuốc lợi tiểu, cụ thể là thiazid, đặc biệt là ở bệnh nhân suy thận.
- Thuốc ức chế men chuyển: Nguy cơ quá mẫn tăng khi dùng allopurinol với thuốc ức chế men chuyển, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tần số được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (≥ 1/10); Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); Ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); Rất hiếm gặp (< 1/10.000).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm khuẩn	Rất hiếm gặp	Mụn nhọt
Rối loạn máu và bạch huyết	Rất hiếm gặp	Mất bạch cầu hạt Thiếu máu bất sản Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn
	Rất hiếm gặp	Ung thư hạch bạch huyết
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hiếm gặp	Đái tháo đường Tăng lipid máu
Rối loạn tâm thần	Rất hiếm gặp	Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hiếm gặp	Hôn mê Mất cảm giác/tê liệt Mất điều hòa Rối loạn thần kinh ngoại biên Dị cảm Buồn ngủ Loạn vị giác

Rối loạn thị giác	Rất hiếm gặp	Đục thủy tinh thể Giảm thị lực Thoái hóa võng mạc
Rối loạn thính giác và tai trong	Rất hiếm gặp	Chóng mặt
Rối loạn nhịp tim	Rất hiếm gặp	Đau thắt ngực Nhịp tim chậm
Rối loạn mạch máu	Rất hiếm gặp	Tăng huyết áp
Rối loạn tiêu hóa	Ít gặp	Nôn Buồn nôn
	Rất hiếm gặp	Nôn ra máu Bệnh tiêu chảy phân mỡ Viêm miệng Thay đổi thói quen đi tiêu
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Xét nghiệm chức năng gan bất thường
	Hiếm gặp	Viêm gan (bao gồm hoại tử gan và viêm gan u hạt)
Rối loạn mô da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban
	Hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson/Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)
	Rất hiếm gặp	Phù mạch Phát ban do thuốc Rụng tóc Thay đổi màu tóc
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hiếm gặp	Chứng huyết niệu Chứng tăng ure huyết
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rất hiếm gặp	Vô sinh nam Rối loạn cương dương Nữ hóa tuyến vú
Rối loạn chung	Rất hiếm gặp	Phù Mệt mỏi Suy nhược Sốt

Thông báo cho Bác sĩ các tác dụng không mong muốn mà bạn gặp phải khi dùng thuốc.

CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC

Uống ngay liều đã quên khi nhớ ra. Nếu thời gian liều đã quên gần với liều tiếp theo thì bỏ qua và chờ đến liều tiếp theo. Không dùng 2 liều cùng một lúc.

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Liều uống đến 22,5 g allopurinol không có báo cáo về tác dụng không mong muốn. Các triệu chứng và dấu hiệu bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy và chóng mặt đã được báo cáo ở một bệnh nhân uống 20 g allopurinol và phục hồi sau các biện pháp hỗ trợ chung. Sự hấp thu mạnh allopurinol có thể gây ức chế đáng kể hoạt tính của xanthin oxidase, không có tác dụng bất lợi trừ khi dùng đồng thời các thuốc khác, đặc biệt là 6-mercaptopurin và/hoặc azathioprin.

CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO

Cần thông báo ngay cho Bác sĩ hoặc Dược sĩ của bạn khi sử dụng thuốc quá liều khuyến cáo và tới ngay trung tâm y tế gần nhất.

KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SĨ, DƯỢC SĨ

Khi tác dụng không mong muốn kéo dài hoặc nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ hoặc Bược sĩ.

CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO

Để nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

Thuốc được sản xuất tại

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC DANAPHA

253 - Dũng Sĩ Thanh Khê - Quận Thanh Khê - TP Đà nẵng

Tel: 0236.3760130 Fax: 0236.3760127 Email: Info@danapha.com

Điện thoại tư vấn: 0236.3760131

Và phân phối trên toàn quốc

Đà Nẵng, ngày 31 tháng 5 năm 2017

TỔNG GIÁM ĐỐC

M.S.D.N: 0400102091 - C.T.C.P
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC DANAPHA
THÀNH PHỐ ĐÀ NẴNG

DS. Nguyễn Quang Trị, MBA

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ. CỤC TRƯỞNG
TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng