

thuốc tạm thời. Trong trường hợp này sau đó có thể bị giảm tiểu cầu, thiếu máu do tan huyết, sốc 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. Niêm mạc miệng khô 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 un acid. Tăng đường huyết, vôi 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 vữa mỡ gan đến men chuyển trong huyết thanh, đặc biệt trong thời gian điều trị đầu, tới những trường hợp 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 tổn công bị tổn thương mắt 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 sĩ 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.
- + Sốc, ban xuất huyết, suy thận cấp.

Tác dụng không mong muốn nhẹ:

- + Chấn 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 sĩ.
- + Đau khớp: dùng thêm các thuốc Aspirin hoặc thuốc NSAID, Paracetamol.
- + Chấn 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 ngắn hạn với Rifampicin sang phác đồ dùng Rifampicin hàng ngày.

11. Quá liều và xử trí:

• Rifampicin

- **Biểu hiện:** Buồn nôn, nôn, ngứa, ngứa nhanh chóng xảy ra sau khi dùng quá liều. Da, nước tiểu, mồ hôi, nước bọt, nước mắt, phân có màu đỏ nâu hoặc da cam, mức độ phụ thuộc vào lượng 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 gavage. Uống than hoạt làm tăng loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa. Bài niệu tích cực sẽ tăng thải trừ thuốc. Thăm tích 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 sung sảng 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 độ acid gamma aminobutyric (GABA) trong hệ thống thần kinh trung ương do Isoniazid ức chế hoạt động của Pyridoxal – 5 – phosphate nào.

- **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 có 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 tiêm thêm một liều từ 3 – 5 gam pyridoxine hydrochlorid nữa, khoảng 30 phút sau người bệnh sẽ tỉnh hoàn toàn. Tuy nhiên nên 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 và ngăn chặn hiện tượng tái ngộ độc. Theo dõi cân bằng dịch và điện giải.

+ Thăm phân thân nhân tạo và thăm 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 thăm 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, phong 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* không định hình khác như *M.bovis*, *M.kansasii*. Isoniazid diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở vi 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 nội bào 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 thuốc 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 bình 1,6 ± 0,2 lít/kg. Rifampicin chuyển hóa ở gan. Thuốc bị khử acetyl nhanh thành chất chuyển hóa rifin 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 nang phổi bằng 45% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Thuốc thấm được vào hàng lao để dạng 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% dẫn số châu Phi và châu Âu thuốc chuyển hóa Isoniazid thành, ngược lại người châu Á chủ yếu thuốc loại chuyển hóa 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 vẫn lại thuốc 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 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 ở dịch 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 loại 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: Vỉ 12 viên nén bao phim, hộp 03 vỉ, hộp 10 vỉ.

15. Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng nếu thấy viên thuốc bị hỏng, 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:


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

