



THUỐC KÊ ĐƠN

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

CHALKAS-2

Viên nén bao phim

CHALKAS-3

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc
Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim **CHALKAS-2** chứa:

Thành phần dược chất:

Eszopiclone 2 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể M112, dicalci phosphat khan, carmellose calci, silicon dioxyd, magnesi stearat, Opadry AMB II.

Mỗi viên nén bao phim **CHALKAS-3** chứa:

Thành phần dược chất:

Eszopiclone 3 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể M112, dicalci phosphat khan, carmellose calci, silicon dioxyd, magnesi stearat, Opadry AMB II.

2. DẠNG BÀO CHẾ

CHALKAS-2: Viên nén dài, màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.
CHALKAS-3: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

Eszopiclone được chỉ định điều trị chứng mất ngủ. Eszopiclone được dùng trước khi ngủ để giảm thời gian đi vào giấc ngủ và cải thiện duy trì giấc ngủ.

Các thử nghiệm lâm sàng nhằm chứng minh hiệu quả được tiến hành trong thời gian kéo dài tới 6 tháng. Các đánh giá chính thức cuối cùng về thời gian cần thiết đi vào giấc ngủ và khả năng duy trì giấc ngủ đã được tiến hành ở tuần thứ 4 trong nghiên cứu 6 tuần (trên người lớn), ở giai đoạn cuối của cả hai nghiên cứu kéo dài 2 tuần (trên người cao tuổi) và 6 tháng (trên người lớn).

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng và cách dùng:

Dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Người trưởng thành:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 1 mg. Liều có thể tăng lên 2 mg hoặc 3 mg nếu có chỉ định lâm sàng. Ở một số bệnh nhân, nồng độ eszopiclone trong máu cao vào buổi sáng sau khi dùng liều 2 mg hoặc 3 mg làm tăng nguy cơ suy giảm khả năng lái xe và các hoạt động khác đòi hỏi sự tỉnh táo hoàn toàn. Tổng liều eszopiclone không nên vượt quá 3 mg mỗi ngày, uống ngay trước khi đi ngủ.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân lớn tuổi hoặc suy nhược: Không dùng liều quá 2 mg ở bệnh nhân lớn tuổi hoặc suy nhược.

Suy gan nặng hoặc dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4: Tổng liều eszopiclone không vượt quá 2 mg ở bệnh nhân suy gan nặng hoặc dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4.

Sử dụng đồng thời với chất ức chế thần kinh trung ương: Điều chỉnh liều nếu cần thiết khi dùng

eszopiclone kết hợp với các chất ức chế thần kinh trung ương khác vì nguy cơ xảy ra tác dụng phụ.

Sử dụng cùng với thức ăn: Dùng eszopiclone cùng với hoặc ngay sau bữa ăn chính, nhiều chất béo làm chậm hấp thu và có thể làm giảm tác dụng của thuốc lên thời gian đi vào giấc ngủ.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với eszopiclone hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Những bệnh nhân từng trải qua các hành vi phức tạp khi ngủ sau khi dùng eszopiclone.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Các hành vi phức tạp khi ngủ

Các hành vi phức tạp khi ngủ bao gồm: Đi bộ lúc ngủ, lái xe lúc ngủ và tham gia vào các hoạt động khác trong khi không hoàn toàn tỉnh táo xảy ra sau lần sử dụng đầu tiên hoặc sau đó. Bệnh nhân có thể bị tổn thương nặng hoặc làm tổn thương người khác trong lúc thực hiện các hành vi phức tạp khi ngủ. Chấn thương như vậy có thể dẫn đến tử vong. Các hành vi giấc ngủ phức tạp khác (bao gồm chuẩn bị đồ ăn và ăn, gọi điện thoại hoặc quan hệ tình dục) cũng đã được báo cáo. Bệnh nhân thường không nhớ sự việc đã xảy ra. Các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường cho thấy các hành vi phức tạp khi ngủ có thể xảy ra khi dùng liều eszopiclone khuyến cáo, có hoặc không sử dụng đồng thời với rượu hoặc các chất ức chế thần kinh trung ương khác. Ngừng dùng eszopiclone ngay lập tức nếu như bệnh nhân bị các hành vi phức tạp khi ngủ.

Tác dụng ức chế thần kinh trung ương và suy nhược vào ngày hôm sau

Eszopiclone là thuốc ức chế thần kinh trung ương và có thể làm suy giảm chức năng hoạt động ban ngày ở một số bệnh nhân dùng liều cao (2 mg, 3 mg) hoặc ngay cả khi sử dụng theo quy định. Người kê đơn nên theo dõi tác dụng ức chế quá mức, nhưng các suy nhược có thể xảy ra mà không có triệu chứng (hoặc thậm chí được cải thiện), các triệu chứng có thể không được phát hiện một cách đáng tin cậy bằng các thử nghiệm lâm sàng thông thường (tức là ít hơn so với các thử nghiệm tâm lý chính thức). Dù dùng nạp hoặc thích ứng tác dụng được lực, đối với tác dụng ức chế không mong muốn của eszopiclone có thể xuất hiện, bệnh nhân sử dụng eszopiclone 3 mg nên thận trọng khi lái xe hoặc khi tham gia vào các hoạt động nguy hiểm hoặc các hoạt động đòi hỏi sự tỉnh táo tinh thần hoàn toàn trong ngày sau khi dùng thuốc.

Các tác dụng không mong muốn xảy ra khi sử dụng đồng thời với các chất ức chế thần kinh trung ương khác (ví dụ benzodiazepin, các opioid, thuốc chống trầm cảm ba vòng, alcohol) kể cả sử dụng vào ban ngày. Xem xét giảm liều eszopiclone khi sử dụng đồng thời với các chất ức chế thần kinh trung ương khác.

Không khuyến cáo sử dụng eszopiclone đồng thời với các thuốc an thần - thuốc ngủ khác vào lúc đi ngủ hoặc giữa đêm.

Nguy cơ tăng suy giảm hoạt động tâm thần vào ngày hôm sau nếu dùng eszopiclone khi không còn đủ giấc ngủ của đêm (7- 8 giờ), nếu dùng liều cao hơn liều khuyến cáo, dùng đồng thời với các chất ức chế thần kinh trung ương khác hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc làm tăng nồng độ eszopiclone trong máu.

Bởi vì eszopiclone có thể gây buồn ngủ và suy giảm ý thức, bệnh nhân đặc biệt là người cao tuổi có nguy cơ té ngã cao hơn.

Cần đánh giá sự xuất hiện đồng thời của nhiều bệnh

Vì rối loạn giấc ngủ có thể là biểu hiện của các rối loạn về sinh lý và/ hoặc tâm thần, do đó điều trị triệu chứng mất ngủ chỉ nên bắt đầu sau khi đã đánh giá cẩn thận trên bệnh nhân. Tình trạng mất ngủ không giảm đi sau 7 -10 ngày điều trị có thể là biểu hiện của các bệnh tâm thần hoặc bệnh lý cơ bản và cần được kiểm tra. Tình trạng mất ngủ trầm trọng hơn hoặc sự xuất hiện của các suy nghĩ hoặc hành vi bất thường có thể là hậu quả của các rối loạn tâm thần và sinh lý chưa được phát hiện. Những biểu hiện như vậy xuất hiện trong quá trình điều trị với thuốc an thần/ thuốc ngủ, bao gồm eszopiclone. Vì nhiều tác dụng không mong muốn quan trọng của eszopiclone liên quan đến liều, do đó sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả là rất quan trọng, đặc biệt ở những bệnh nhân lớn tuổi.

Phản vệ nghiêm trọng và các phản ứng phản vệ

Các trường hợp phù mạch hiếm gặp liên quan đến lưỡi, thanh môn, thanh quản đã được báo cáo

ở bệnh nhân sau khi dùng liều thuốc an thần đầu tiên hoặc sau đó, bao gồm eszopiclone. Một số bệnh nhân có thêm các triệu chứng như khó thở, nghẹn họng, buồn nôn và nôn được cho là phản ứng phản vệ. Một vài bệnh nhân phải điều trị nội khoa khẩn cấp. Nếu phù mạch liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, tắc nghẽn đường thở có thể xảy ra và gây tử vong. Bệnh nhân bị phù mạch khi điều trị với eszopiclone không được thử dùng lại thuốc.

Suy nghĩ bất thường và thay đổi hành vi

Nhiều suy nghĩ bất thường và thay đổi hành vi đã được báo cáo xảy ra liên quan đến việc dùng thuốc an thần/ thuốc ngủ. Một số những thay đổi này có thể đặc trưng bởi sự giảm ức chế (ví dụ như sự hung hăng và hướng ngoại) tương tự như tác dụng được sinh ra do cồn hoặc các thuốc trầm cảm khác. Những thay đổi hành vi được báo cáo khác bao gồm: Hành vi kỳ quặc, kích động, ảo giác và rối loạn giải thể nhân cách. Mất trí nhớ và các triệu chứng tâm - thần kinh khác có thể xảy ra không đoán trước được. Ở những bệnh nhân trầm cảm, tình trạng trầm cảm trầm trọng hơn, bao gồm suy nghĩ tự tử đã được báo cáo khi sử dụng thuốc an thần/ thuốc ngủ. Rất hiếm khi có thể xác định được một trường hợp cụ thể nào trong sự thay đổi hành vi bất thường kể trên là tự phát do thuốc hay là kết quả của sự rối loạn về tâm thần hoặc sinh lý. Tuy nhiên bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng mới lạ nào đều cần phải được đánh giá cẩn thận và kịp thời.

Hiệu ứng cai thuốc

Sau khi giảm liều một cách nhanh chóng hoặc ngừng đột ngột thuốc an thần/ thuốc ngủ, đã có các báo cáo về dấu hiệu và triệu chứng tương tự như những gì liên quan khi ngừng các thuốc ức chế thần kinh khác.

Thời gian dùng thuốc

Eszopiclone nên được uống ngay trước khi đi ngủ.

Đối tượng đặc biệt

Sử dụng thuốc cho người già hoặc bệnh nhân suy nhược

Hoạt động vận động hoặc nhận thức suy giảm sau khi dùng thuốc nhắc lại hoặc mất cảm bất thường với các thuốc an thần/ thuốc ngủ là mối quan ngại khi điều trị ở những bệnh nhân lớn tuổi hoặc suy nhược. Không dùng liều quá 2 mg ở những bệnh nhân này.

Sử dụng thuốc cho những bệnh nhân đang có các bệnh lý đồng thời khác

Kinh nghiệm lâm sàng sử dụng eszopiclone trên những bệnh nhân có các bệnh lý đồng thời khác còn rất hạn chế. Thận trọng khi sử dụng eszopiclone ở những bệnh nhân đang mang bệnh hoặc có các tình trạng ảnh hưởng đến chuyển hóa hoặc các đáp ứng huyết học.

Một nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh không cho thấy tác dụng ức chế hô hấp ở liều cao gấp 2,5 lần (7 mg) so với liều khuyến cáo của eszopiclone. Tuy nhiên, cần thận trọng khi eszopiclone được chỉ định cho những bệnh nhân có chức năng hệ hô hấp bị suy giảm.

Liều eszopiclone phải giảm xuống 2 mg ở những bệnh nhân suy gan nặng bởi vì nồng độ thuốc toàn thân cao gấp đôi ở những bệnh nhân này. Không cần thiết phải chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình. Không cần thiết phải chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận ở bất kỳ mức độ nào, vì ít hơn 10% eszopiclone được bài tiết ở dạng không đổi qua nước tiểu.

Giảm liều eszopiclone ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế CYP3A4 như ketoconazol cùng với eszopiclone. Giảm liều eszopiclone cũng được khuyến cáo khi dùng cùng các chất được biết là có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.

Sử dụng thuốc cho những bệnh nhân trầm cảm

Ở những bệnh nhân trầm cảm được điều trị bằng thuốc ngủ - an thần, trầm cảm có thể trầm trọng hơn, bao gồm những suy nghĩ và hành động tự tử đã được báo cáo liên quan đến sử dụng thuốc an thần - thuốc ngủ.

Thận trọng khi sử dụng thuốc an thần/ thuốc ngủ ở những bệnh nhân biểu hiện các dấu hiệu và triệu chứng trầm cảm. Xu hướng tự sát có thể xuất hiện ở những bệnh nhân này vì vậy cần có các biện pháp bảo vệ. Quá liều có chủ đích thường xảy ra hơn ở nhóm bệnh nhân này. Vì vậy, biện pháp khả thi nhất là kê liều tối thiểu cho những bệnh nhân này ở bất kỳ thời điểm nào.

Sử dụng thuốc cho trẻ em

An toàn và hiệu quả của eszopiclone chưa được thiết lập trên trẻ em. Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát trên trẻ em, eszopiclone đã thất bại trong việc chứng minh hiệu quả ở các bệnh nhi rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) kết hợp mất ngủ.

Sử dụng thuốc cho người cao tuổi

Eszopiclone 2 mg cho thấy giảm đáng kể thời gian đi vào giấc ngủ và cải thiện duy trì ở người cao tuổi. Những người từ 65 tuổi trở lên có sự thải trừ chậm hơn và nồng độ eszopiclone cao hơn so với người trưởng thành (không phải người cao tuổi). Do đó, khuyến cáo giảm liều ở những bệnh nhân cao tuổi.

Sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy gan

Không cần thiết điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan vừa hoặc nhẹ. Nồng độ eszopiclone tăng ở những bệnh nhân suy gan nặng so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Không dùng quá 2 mg ở bệnh nhân bị suy gan nặng. Sử dụng thận trọng eszopiclone ở những bệnh nhân suy gan.

7. LẠM DỤNG VÀ LỆ THUỐC

Lạm dụng thuốc

Lạm dụng khác với nghiện và được phân biệt với sự lệ thuộc thể chất và dung nạp thuốc. Lạm dụng thuốc được đặc trưng bởi việc dùng sai thuốc cho các mục đích phi y học và thường kết hợp với các thuốc tâm thần khác. Sự phụ thuộc thể chất là một trạng thái thích nghi được biểu hiện bằng hội chứng cai thuốc khi ngừng thuốc đột ngột, giảm liều một cách nhanh chóng, giảm nồng độ thuốc trong máu và/ hoặc dùng thuốc đối kháng. Dung nạp thuốc là một trạng thái thích nghi trong đó nồng độ thuốc gây ra những thay đổi dẫn đến giảm bớt một hoặc nhiều tác dụng của thuốc theo thời gian. Dung nạp thuốc có thể xảy ra ở cả tác dụng mong muốn và không mong muốn, có thể phát triển ở các mức độ khác nhau và cho các tác dụng khác nhau.

Nghiện là một bệnh thuộc sinh học thần kinh, nguyên phát, mạn tính với di truyền. Nó được đặc trưng bởi một hoặc nhiều hành vi sau đây: Suy yếu trong việc kiểm soát sử dụng thuốc, bắt buộc dùng thuốc, tiếp tục sử dụng mặc dù có hại và thêm thuốc. Nghiện thuốc là một bệnh có thể chữa được, sử dụng biện pháp tiếp cận đa lĩnh vực nhưng rất dễ tái phát.

Một nghiên cứu về khuynh hướng lạm dụng thuốc được tiến hành ở những cá nhân có tiền sử lạm dụng benzodiazepin. Dùng eszopiclone liều 6 mg và 12 mg tạo ra hiệu ứng hưng phấn tương tự như dùng diazepam liều 20 mg. Trong nghiên cứu này, liều gấp 2 lần hoặc lớn hơn liều tối đa khuyến cáo, cho thấy sự gia tăng các báo cáo về mất trí nhớ và ảo giác liên quan đến liều đã được quan sát thấy ở cả eszopiclone và diazepam.

Lệ thuộc thuốc

Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng của eszopiclone cho thấy không có bằng chứng nào về hội chứng cai thuốc nghiêm trọng. Tuy nhiên, các sự kiện bất lợi sau đây trong tiêu chí DSM-IV cho cai thuốc an thần/ thuốc ngủ không biến chứng đã được báo trong các thử nghiệm lâm sàng thay thế giả dược, xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi dùng eszopiclone lần cuối cùng: Lo lắng, giấc mơ bất thường, buồn nôn và đau dạ dày. Những sự kiện bất lợi này được báo cáo với tỷ lệ 2% hoặc ít hơn. Sử dụng các thuốc nhóm benzodiazepin hoặc các chất tương tự có thể dẫn đến sự lệ thuộc tâm lý và thể chất. Nguy cơ lạm dụng và lệ thuộc thuốc tăng theo liều, thời gian điều trị và các thuốc tâm thần sử dụng đồng thời khác.

Dung nạp thuốc

Một số hiệu quả của các thuốc ngủ benzodiazepin và các thuốc giống benzodiazepin có thể mất đi sau khi dùng các thuốc này nhiều lần trong một vài tuần.

Không có sự dung nạp nào đối với các thông số đo lường giấc ngủ được quan sát thấy trong 6 tuần. Sự dung nạp hiệu quả của eszopiclone 3 mg được đánh giá trong việc đo lường khách quan - 4 tuần và chủ quan - 6 tuần về thời gian khởi phát giấc ngủ và duy trì giấc ngủ của eszopiclone trong một nghiên cứu đối chứng - giả dược trong 44 ngày và đánh giá chủ quan thời gian khởi phát giấc ngủ và thời gian thức giấc sau khi khởi phát giấc ngủ trong một nghiên cứu đối chứng - giả dược trong 6 tháng.

8. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Dữ liệu cảnh giác được khi sử dụng eszopiclone ở phụ nữ mang thai không đủ để xác định nguy cơ dị tật bẩm sinh, xảy thai, các bất lợi cho mẹ hoặc thai nhi liên quan đến thuốc, không có bằng chứng gây quái thai. Sử dụng eszopiclone trên chuột mang thai trong suốt thai kỳ và giai đoạn cho con bú cho thấy độc tính trên con non ở tất cả các liều thử nghiệm. Liều thấp nhất khoảng

gấp 200 lần so với liều tối đa được khuyến cáo cho người là 3 mg/ ngày tính trên mg/ m² bề mặt cơ thể.

Chưa ước tính được nguy cơ dị tật bẩm sinh và xảy thai trên nhóm đối tượng được chỉ định. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ dị tật bẩm sinh, xảy thai hoặc gặp phải các bất lợi. Trong dân số chung của Mỹ, ước tính tỷ lệ dị tật bẩm sinh và xảy thai được ghi nhận trên lâm sàng tương ứng là: 2 - 4% và 15 - 20.

Dữ liệu trên động vật

Sử dụng eszopiclone cho chuột (62,5 mg, 125 hoặc 250 mg/ kg/ ngày) và thỏ mang thai (4, 8, hoặc 16 mg/ kg/ ngày) trong suốt giai đoạn hình thành cơ quan cho thấy không có bằng chứng nào về khả năng gây quái thai với liều thử nghiệm cao nhất. Ở chuột, trọng lượng thai nhi giảm và sự thay đổi của xương và/ hoặc sự chậm trễ cốt hóa xương đã được quan sát ở liều trung bình và cao. Không quan sát được tác dụng không mong muốn đối với sự phát triển của phôi thai ở liều thử nghiệm thấp nhất, gấp 200 lần liều tối đa khuyến cáo cho người là 3 mg/ ngày tính trên mg/ m² bề mặt cơ thể. Không có ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi thai được quan sát thấy ở thỏ, liều thử nghiệm cao nhất khoảng 100 lần liều tối đa khuyến cáo cho người.

Eszopiclone (60, 120, 180 mg/ kg/ ngày) cũng được sử dụng cho chuột mang thai trong suốt thai kỳ và giai đoạn cho con bú. Sự tăng tỷ lệ chết sau khi cấy phôi, giảm trọng lượng và tỷ lệ sinh tồn, tăng đáp ứng giật mình đã được quan sát thấy ở tất cả các liều. Liều thấp nhất của thử nghiệm là 60 mg/ kg/ ngày, gấp 200 lần liều tối đa khuyến cáo ở người. Eszopiclone không ảnh hưởng đến hành vi và chức năng sinh sản của thế hệ con.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Chưa có đầy đủ dữ liệu về sự bài tiết của eszopiclone vào sữa động vật hoặc sữa mẹ cũng như ảnh hưởng của thuốc đến trẻ sơ sinh bú mẹ hoặc sự tạo sữa. Lợi ích phát triển và sức khỏe của việc nuôi con bằng sữa mẹ nên được cân nhắc với nhu cầu dùng eszopiclone của mẹ và bất kỳ tác dụng không mong muốn tiềm ẩn nào đối với trẻ bú mẹ.

9. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Eszopiclone có thể làm suy giảm khả năng hoạt động tâm thần và vận động. Người bệnh vẫn có thể cảm thấy buồn ngủ vào sáng hôm sau sau khi dùng thuốc. Cho đến khi biết thuốc có thể ảnh hưởng như thế nào sau khi thức dậy thì bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc hoặc làm bất cứ việc gì cần đến sự tỉnh táo.

10. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Thuốc tác động trên hệ thần kinh trung ương

Ethanol: Tăng tác dụng trên hoạt động của hệ thần kinh vận động đã được quan sát thấy khi eszopiclone được sử dụng đồng thời với ethanol.

Olanzapin: Dùng đồng thời liều đơn eszopiclone và olanzapin làm giảm chỉ số DSST, đây là tương tác dược lực học. Không có sự thay đổi dược động học của mỗi thuốc.

Eszopiclone được chuyển hóa bởi CYP3A4 và CYP2E1 thông qua quá trình demethyl hóa và oxy hóa. Không có tương tác dược động và dược lực giữa eszopiclone và paroxetin. Dùng đồng thời eszopiclone và olanzapin, không có tương tác dược động học được phát hiện nhưng tương tác dược lực đã được quan sát trên hệ thần kinh vận động. C_{max} của eszopiclone và olanzapin đều giảm 22%. Dùng đồng thời eszopiclone và ketoconazol, một chất ức chế mạnh CYP3A4, 400 mg/ ngày trong 5 ngày, làm tăng nồng độ eszopiclone gấp 2,2 lần. C_{max} và t_{1/2} tăng tương ứng 1,4 và 1,3 lần. Eszopiclone được dự đoán không làm thay đổi độ thanh thải của các chất chuyển hóa thông qua enzyme CYP450.

Paroxetin: Dùng đồng thời liều đơn eszopiclone và paroxetin không có tương tác dược động và dược lực xảy ra. Việc không ghi nhận tương tác xảy ra giữa hai thuốc khi dùng liều đơn không thể dự đoán được hoàn toàn không có tương tác dược lực xảy ra khi dùng thuốc mạn tính.

Lorazepam: Dùng đồng thời liều đơn eszopiclone và lorazepam không có tương tác dược động và dược lực xảy ra. Việc không ghi nhận tương tác xảy ra giữa hai thuốc khi dùng liều đơn không thể dự đoán được hoàn toàn không có tương tác dược lực xảy ra khi dùng thuốc mạn tính.

Các thuốc ức chế CYP3A4 (Ketoconazol)

CYP3A4 là con đường chuyển hóa chính đối với sự thải trừ eszopiclone. Nồng độ của

eszopiclone tăng khi dùng đồng thời với ketoconazol, một chất ức chế mạnh CYP3A4. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác (ví dụ itraconazol, clarithromycin, nefazodon, troleandomycin, ritonavir, nelfinavir) được cho là có tác dụng tương tự. Giảm liều eszopiclone nếu cần thiết khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4.

Các thuốc cảm ứng CYP3A4 (Rifampicin)

Nồng độ zopiclone giảm 80% khi dùng đồng thời với rifampicin, một chất cảm ứng mạnh CYP3A4. Tác dụng tương tự được cho là xảy ra với eszopiclone. Sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A4 có thể làm giảm nồng độ và tác dụng của eszopiclone.

Các thuốc có giới hạn trị liệu hẹp

Digoxin

Dùng liều đơn eszopiclon 3 mg không làm ảnh hưởng đến dược động học của digoxin đo ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều 0,5 mg x 2 lần/ ngày trong 1 ngày hoặc 0,25 mg mỗi ngày trong 6 ngày.

Warfarin

Dùng eszopiclon 3 mg mỗi ngày trong 5 ngày không làm ảnh hưởng đến dược động học của (R) hoặc (S) - warfarin, cũng như không có bất cứ thay đổi nào về dược lực (thời gian prothrombin) sau khi uống warfarin liều đơn 25 mg.

Thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương

Eszopiclon không gắn kết mạnh với protein huyết tương (52 - 59%), vì vậy phân bố của eszopiclon được cho là không nhạy cảm với thay đổi trong các liên kết protein. Dùng đồng thời eszopiclon 3 mg với các thuốc khác gắn kết mạnh với protein huyết tương được cho là không làm thay đổi nồng độ tự do của mỗi thuốc.

Tương kỵ: Không áp dụng.

11. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Những điều sau đây được mô tả chi tiết ở mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**

- Các hành vi phức tạp khi ngủ.
- Tác dụng ức chế thần kinh trung ương và suy nhược vào ngày hôm sau.
- Cần đánh giá sự xuất hiện đồng thời của nhiều bệnh.
- Phản vệ nghiêm trọng và các phản ứng phản vệ.
- Suy nghĩ bất thường và thay đổi hành vi.
- Hiệu ứng cai thuốc.
- Thời gian dùng thuốc.
- Các đối tượng đặc biệt

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện khác nhau, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể được so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực hành lâm sàng.

Các thử nghiệm trước khi ra thị trường của eszopiclone bao gồm: Dùng eszopiclone trên các bệnh nhân và/ hoặc các người bình thường từ hai nhóm nghiên cứu: Khoảng 400 người bình thường trong nghiên cứu dược lý lâm sàng/ dược động học và khoảng 1550 bệnh nhân trong nghiên cứu hiệu quả lâm sàng đối chứng - giả dược, tương đương khoảng 263 bệnh nhân dùng với thuốc mỗi năm. Điều kiện và thời gian điều trị với eszopiclone rất khác nhau bao gồm: Nghiên cứu công khai nhãn, mù đôi, bệnh nhân nội trú và ngoại trú, dùng thuốc ngắn hạn và dài hạn. Các tác dụng không mong muốn được đánh giá dựa trên thu thập các sự kiện không mong muốn, kết quả kiểm tra thể chất, dấu hiệu sinh tồn, cân nặng và xét nghiệm điện tâm đồ.

Kinh nghiệm của các thử nghiệm lâm sàng

Tác dụng không mong muốn dẫn đến việc ngừng điều trị

Trong nghiên cứu lâm sàng đối chứng - giả dược và nhóm song song ở người lớn tuổi; 3,8% trên 208 bệnh nhân dùng giả dược; 2,3% trên 215 bệnh nhân dùng eszopiclone 2 mg và 1,4% trên 72

bệnh nhân dùng eszopiclone ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn. Trong nghiên cứu nhóm song song 6 tuần trên người trưởng thành, không có bệnh uliêu nào phải ngừng điều trị bởi vì tác dụng không mong muốn. Trong nghiên cứu dài hạn 6 tháng ở người trưởng thành bị mất ngủ; 7,2% trên 195 bệnh nhân dùng giả dược và 12,8% trên 593 bệnh nhân dùng eszopiclone 3 mg phải ngừng dùng thuốc do tác dụng không mong muốn. Không có tác dụng nào dẫn đến việc ngừng dùng thuốc xảy ra với tỷ lệ lớn hơn 2%.

Tác dụng không mong muốn được quan sát ở tỷ lệ $\geq 2\%$ trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát.

Bảng 1 cho thấy tỷ lệ các tác dụng không mong muốn ở pha 3 của thử nghiệm đối chứng - giả dược của eszopiclone liều 2 mg hoặc 3 mg ở người trưởng thành (không cao tuổi). Thời gian điều trị của thử nghiệm này là 44 ngày. Bảng này chỉ bao gồm các tác dụng không mong muốn xảy ra ở tỷ lệ $\geq 2\%$ ở bệnh nhân điều trị với eszopiclone liều 2 mg hoặc 3 mg trong đó tỷ lệ mắc ở bệnh nhân điều trị với eszopiclone cao hơn tỷ lệ mắc ở bệnh nhân dùng giả dược.

Bảng 1: Tỷ lệ (%) các tác dụng không mong muốn trong nghiên cứu đối chứng - giả dược 6 tuần ở người trưởng thành (không cao tuổi) với eszopiclone⁽¹⁾

Tác dụng không mong muốn	Giả dược (n = 90)	Eszopiclone 2 mg (n = 104)	Eszopiclone 3 mg (n = 105)
Toàn thân			
Đau đầu	13	21	17
Nhiễm virus	1	3	3
Tiêu hóa			
Khô miệng	3	5	7
Khó tiêu	4	4	5
Buồn nôn	4	5	4
Nôn	1	3	0
Thần kinh			
Lo lắng	0	3	1
Nhầm lẫn	0	0	3
Trầm cảm	0	4	1
Chóng mặt	4	5	7
Ảo giác	0	1	3
Giảm ham muốn tình dục	0	0	3
Bồn chồn	3	5	0
Ngủ gà	3	10	8
Hô hấp			
Nhiễm khuẩn	3	5	10
Da và mô dưới da			
Phát ban	1	3	4
Giác quan đặc biệt			
Vị giác khó chịu	3	17	34
Niệu sinh dục			
Đau bụng kinh (*)	0	3	0
Chứng vú to ở nam giới(**)	0	3	0

Ghi chú:

(1) Tác dụng không mong muốn của eszopiclone với tỷ lệ bằng hoặc nhỏ hơn giả dược không được liệt kê trong bảng trên, nhưng bao gồm: Giấc mơ bất thường, tổn thương do tai nạn, đau lưng, tiêu chảy, hội chứng cúm, đau cơ, đau, viêm họng và viêm mũi.

(*) Tác dụng không mong muốn đặc trưng trên nữ giới.

(**) tác dụng không mong muốn đặc trưng trên nam giới.

Phản ứng bất lợi ở bảng 1 cho thấy mối quan hệ đáp ứng với liều ở người trưởng thành bao gồm: nhiễm virus, khô miệng, chóng mặt, nhầm lẫn, nhiễm khuẩn, phát ban và vị giác khó chịu, trong đó thể hiện rõ ràng nhất là vị giác khó chịu.

Bảng 2 thể hiện tỷ lệ các tác dụng không mong muốn từ giai đoạn 3 kết hợp của nghiên cứu đối chứng - giả dược của eszopiclone ở liều 1 mg hoặc 2 mg ở người cao tuổi (từ 65 - 86 tuổi). Thời gian của thử nghiệm là 14 ngày. Bảng này chỉ bao gồm các tác dụng không mong muốn xảy ra ở tỷ lệ $\geq 2\%$ ở bệnh nhân điều trị với eszopiclone liều 1 mg hoặc 2 mg trong đó tỷ lệ mắc ở bệnh nhân điều trị với eszopiclone cao hơn tỷ lệ mắc ở bệnh nhân dùng giả dược.

Bảng 2: Tỷ lệ (%) các tác dụng không mong muốn trong nghiên cứu đối chứng - giả dược 2 tuần ở người cao tuổi (từ 65 - 86 tuổi) với eszopiclone ⁽¹⁾

Tác dụng không mong muốn	Giả dược (n = 208)	Eszopiclone 2 mg (n = 72)	Eszopiclone 3 mg (n = 215)
Toàn thân			
Tổn thương do tai nạn	1	0	3
Đau đầu	14	15	13
Đau	2	4	5
Tiêu hóa	2		
Tiêu chảy	2	4	2
Khô miệng	2	3	7
Khó tiêu	2	6	2
Thần kinh			
Giấc mơ bất thường	0	3	1
Chóng mặt	2	1	6
Bồn chồn	1	0	2
Đau dây thần kinh	0	3	0
Da và mô dưới da			
Ngứa	1	4	1
Các giác quan đặc biệt			
Vị giác khó chịu	0	8	12
Niệu sinh dục			
Nhiễm trùng đường tiết niệu	0	3	0

Ghi chú:

(1) Tác dụng không mong muốn của eszopiclone với tỷ lệ bằng hoặc nhỏ hơn giả dược không được liệt kê trong bảng trên, nhưng bao gồm: Đau bụng, suy nhược, buồn nôn, phát ban và ngủ gà.

Phản ứng bất lợi ở bảng 2 cho thấy mối quan hệ đáp ứng với liều ở người trưởng thành bao gồm: đau, khô miệng, vị giác khó chịu, trong đó thể hiện rõ ràng nhất là vị giác khó chịu.

Những số liệu này không thể dự đoán được các tác dụng không mong muốn trong thực hành y khoa thực tế bởi vì đặc điểm của bệnh nhân và các yếu tố khác có thể khác với những đặc điểm chiếm ưu thế trong thử nghiệm lâm sàng. Tương tự, tần số được trích dẫn không thể so sánh với

các số liệu từ các nghiên cứu lâm sàng khác liên quan đến các phương pháp điều trị, sử dụng và kiểm tra khác nhau.

Các tác dụng bất lợi khác trong suốt quá trình đánh giá trước khi ra thị trường của eszopiclone

Sau đây là danh sách những điều được sửa đổi phản ánh tác dụng không mong muốn như đã được xác định trong phần tác dụng không mong muốn và được báo cáo với khoảng 1550 người điều trị với eszopiclone ở liều từ 1 - 3,5 mg/ ngày trong suốt pha 2 và 3 của thử nghiệm lâm sàng trên khắp nước Mỹ và Canada. Tất cả các tác dụng được báo cáo ở đây ngoại trừ những tác dụng đã được liệt kê ở bảng 1 và 2 hoặc những nơi khác trên tờ hướng dẫn sử dụng, các tác dụng phổ biến trong dân số, các tác dụng không liên quan đến thuốc. Mặc dù những tác dụng này được báo cáo xảy ra trong suốt quá trình điều trị với eszopiclone, nhưng không nhất thiết gây ra bởi eszopiclone.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Toàn thân: Đau ngực

Tim mạch: Đau nửa đầu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Phù mạch ngoại biên,.

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/10$

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, viêm mô tế bào, phù mắt, sốt, hôi miệng, đột quỵ, sa ruột, khó chịu, cứng cổ, nhạy cảm với ánh sáng.

Tim mạch: Tăng huyết áp.

Hệ tiêu hóa: Chán ăn, sỏi mật, thèm ăn, loét miệng, máu đen trong phân, loét miệng, khát nước, viêm loét miệng.

Máu và bạch huyết: Thiếu máu, bệnh hạch bạch huyết.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng chloesterol huyết, tăng cân, giảm cân.

Cơ xương: Viêm khớp, viêm túi thanh mạc, rối loạn khớp xương (chủ yếu là sưng khớp, cứng khớp và đau), chuột rút ở chân, nhược cơ, co giật cơ.

Hệ thần kinh: Kích động, thờ ơ, mất điều hòa, thay đổi cảm xúc, tư tưởng chống đối, tăng trương lực cơ, giảm cảm giác, mất ngủ, suy giảm trí nhớ, loạn thần kinh chức năng, rung giật nhãn cầu, dị cảm, giảm các phản xạ, suy nghĩ bất thường (chủ yếu là khó tập trung), hoa mắt.

Hô hấp: Hen, viêm phế quản, khó thở, chảy máu cam, nấc cục, viêm thanh quản.

Da và các mô dưới da: Mụn, rụng tóc, viêm da tiếp xúc, khô da, eczema, da biến màu, ra mô hôi, mề đay.

Các giác quan đặc biệt: Viêm kết mạc, khô mắt, đau tai, viêm tai ngoài, viêm tai giữa, ù tai, rối loạn tiền đình.

Niệu - sinh dục: Mất kinh, ứ sữa, u vú, đau ngực, khó tiểu tiện, chảy sữa ở nữ, huyết niệu, sỏi thận, đau thận, viêm tuyến vú, rong kinh, xuất huyết tử cung, tiểu tiện nhiều, khó tiểu, đái dầm, xuất huyết âm đạo, viêm âm đạo.

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Tim mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng, khó nuốt, viêm dạ dày, viêm gan, chướng gan, tổn thương gan, loét dạ dày, phù lưỡi, xuất huyết trực tràng.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Mất nước, gút, tăng lipid, giảm kali huyết.

Cơ xương: Bệnh cơ, khớp, sa mí mắt.

Thần kinh: Dáng đi bất thường, hưng phấn, tăng cảm giác, giảm chức năng vận động, viêm thần kinh, bệnh thần kinh, choáng váng, run rẩy.

Da và các mô dưới da: Hồng ban đa dạng, mụn nhọt, nhiễm herpes, rậm lông, ban sẩn.

Các giác quan đặc biệt: Tăng thính lực, viêm móng mắt, giãn đồng tử, sợ ánh sáng.

Niệu - sinh dục: Giảm niệu, viêm bàng quang, viêm niệu đạo.

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

Ngoài những tác dụng không mong muốn được quan sát trong suốt các thử nghiệm lâm sàng, một rối loạn chức năng khứu giác được đặc trưng bởi biến đổi cảm giác về mùi đã được báo cáo trong suốt quá trình theo dõi sau khi thuốc được đưa ra thị trường. Bởi vì những sự kiện này

được báo cáo tự phát không biết rõ được kích thước dân số nên không thể ước tính được tần suất của các sự kiện này.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

12. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm lâm sàng về quá liều eszopiclone còn hạn chế. Trong các thử nghiệm lâm sàng với eszopiclone, một trường hợp quá liều lên đến 36 mg eszopiclone được báo cáo và bệnh nhân phục hồi hoàn toàn. Những người phục hồi hoàn toàn sau khi quá liều eszopiclone lên đến 340 mg (gấp 56 lần so với liều tối đa được khuyến cáo).

Dấu hiệu và triệu chứng:

Dấu hiệu và triệu chứng quá liều của các thuốc ức chế thần kinh trung ương có thể được cho là tác dụng bộc phát của các tác dụng dược lý đã được báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng. Giảm khả năng nhận thức từ trạng thái lơ mơ đến hôn mê đã được báo cáo. Các trường hợp tử vong hiếm gặp là hậu quả của quá liều eszopiclone được miêu tả trong các báo cáo ở Châu Âu sau khi lưu hành thuốc trên thị trường, thường xuyên nhất liên quan đến quá liều các thuốc ức chế thần kinh khác.

Khuyến cáo điều trị: Biện pháp điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng nói chung được sử dụng cùng với biện pháp tẩy xổ thích hợp. Truyền dịch được tiến hành nếu cần. Có thể sử dụng flumazenil. Cũng như các trường hợp quá liều, hô hấp, mạch, huyết áp và các dấu hiệu thích hợp khác cần phải được kiểm soát và cần tiến hành các biện pháp hỗ trợ chung. Kiểm soát tụt huyết áp và suy nhược thần kinh trung ương và tiến hành can thiệp bằng các biện pháp y khoa. Hiệu quả của lọc máu trong điều trị quá liều chưa được chứng minh.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: An thần gây ngủ, thuốc liên quan đến benzodiazepin

Mã ATC: N05CF04

Chưa rõ cơ chế hoạt động chính xác của eszopiclone như một thuốc gây ngủ, nhưng tác động của nó được cho là do phản ứng với các phức hợp thụ thể GABA tại vùng gắn kết ở gần hoặc ghép đôi với các thụ thể benzodiazepin. Eszopiclone là một thuốc gây ngủ không benzodiazepin, là một dẫn xuất của pyrrolopyrazin của nhóm cyclopyrrolon với cấu trúc hóa học không liên quan tới các thuốc pyrazolopyrimidin, imidazopyridin, benzodiazepin, barbiturat, hoặc các thuốc khác có tính chất gây ngủ.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Dược động học của eszopiclone được nghiên cứu trên những người khỏe mạnh (người lớn và người cao tuổi) và người bị bệnh gan hoặc thận. Trên những người khỏe mạnh, dược động học được đánh giá sau khi dùng liều đơn lên tới 7,5 mg và sau khi dùng liều 1, 3, và 6 mg một lần mỗi ngày trong 7 ngày. Eszopiclone được hấp thụ nhanh chóng, thời gian để đạt nồng độ đỉnh (T_{max}) khoảng một giờ và thời gian bán thải pha cuối ($T_{1/2}$) khoảng 6 giờ. Trên những người trưởng thành khỏe mạnh, eszopiclone không tích lũy với liều một lần mỗi ngày và nồng độ của thuốc phụ thuộc liều trong khoảng 1 – 6 mg.

Phân bố

Eszopiclone được hấp thu nhanh chóng sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng 1 giờ sau khi uống. Eszopiclone gắn yếu với protein huyết tương (52 – 59%). Phần thuốc tự do lớn cho thấy phân bố của eszopiclone không bị ảnh hưởng bởi tương tác thuốc-thuốc do sự gắn kết protein. Tỷ lệ phân bố máu-huyết tương của eszopiclone nhỏ hơn một, cho thấy không có sự hấp thu đặc hiệu bởi tế bào máu.

Chuyển hóa

Sau khi uống, eszopiclone bị chuyển hóa mạnh bởi sự oxy hóa và demethyl hóa. Chất chuyển hóa chính trong huyết tương là (S)-zopiclone-N-oxide và (S)-N-desmethyl zopiclone; chất sau gắn với các thụ thể GABA yếu hơn đáng kể so với eszopiclone, và chất đầu tiên không thể hiện liên kết đáng kể nào với các thụ thể này. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy các enzym CYP3A4

và CYP2E1 có liên quan đến sự chuyển hóa của eszopiclone. Eszopiclone không cho thấy khả năng ức chế trên CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 ở tế bào gan người được bảo quản lạnh.

Thải trừ

Sau khi uống, eszopiclone được thải trừ với thời gian bán thải ($T_{1/2}$) trung bình khoảng 6 giờ. Lên đến 75% liều uống của zopiclone dạng racemic được bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa. Dự đoán eszopiclone, đồng phân S của zopiclone dạng racemic, có thông số thải trừ tương tự. Ít hơn 10% liều uống của eszopiclone thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Ảnh hưởng của thức ăn

Ở người khỏe mạnh, dùng eszopiclone liều 3 mg sau bữa ăn có lượng chất béo cao không làm thay đổi AUC, nhưng làm giảm C_{max} 21%, và làm chậm T_{max} khoảng 1 giờ. Thời gian bán thải không thay đổi, khoảng 6 giờ. Tác dụng của eszopiclone lên thời gian đi vào giấc ngủ có thể bị giảm nếu dùng thuốc cùng với hoặc ngay sau khi ăn nhiều thức ăn có hàm lượng chất béo cao.

Được động học trên đối tượng đặc biệt.

Tuổi

So với nhóm bệnh nhân không phải là người cao tuổi, những bệnh nhân ≥ 65 tuổi có AUC tăng 41% và thời gian thải trừ kéo dài ($T_{1/2}$ khoảng 9 giờ). C_{max} không đổi. Do đó, trên những bệnh nhân cao tuổi, liều eszopiclone khởi đầu nên giảm còn 1 mg và liều dùng không nên vượt quá 2 mg.

Giới tính

Được động học của eszopiclone trên nam giới và nữ giới tương tự nhau.

Chủng tộc

Phân tích các dữ liệu trên tất cả các đối tượng tham gia trong nghiên cứu eszopiclone pha I, các thông số dược động học trên tất cả các chủng tộc gần như ta tương tự.

Bệnh nhân suy gan

Được động học của eszopiclone liều 2 mg được đánh giá trên 16 người tình nguyện khỏe mạnh và trên 8 đối tượng bị bệnh gan từ nhẹ, vừa đến nặng. Ở những bệnh nhân suy gan nặng nồng độ thuốc tăng lên gấp 2 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh. C_{max} và T_{max} không thay đổi. Liều eszopiclone không được tăng lên > 2 mg ở những bệnh nhân suy gan nặng. Không cần chỉnh liều cho những bệnh nhân gan từ nhẹ đến vừa. Thận trọng khi dùng eszopiclone cho những bệnh nhân suy gan.

Suy thận

Được động học của eszopiclone được nghiên cứu trên 24 bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa, đến nặng. AUC và C_{max} tương tự trên những bệnh này so với nhóm người khỏe mạnh. Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận vì $< 10\%$ eszopiclone dùng đường uống được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

CHALKAS-2: Hộp 6 vỉ x 10 viên.

CHALKAS-3: Hộp 6 vỉ x 10 viên.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản:

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C và ngoài tầm với của trẻ em.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

17. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất:



**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

18. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

History

Phiên bản	Ngày	Nội dung
1	13.12.2019	Soạn toa lần đầu
2	08.04.2021	Điều chỉnh thông tin tờ hướng dẫn sử dụng theo công văn số 3479e/QLD-ĐK, ngày 16/03/2021 của Cục quản lý Dược.

ĐẠT VI PHÚ