

BVĐK QUANG BÌNH
ĐV THÔNG TIN THUỐC VÀ DƯỢC LÂM SÀNG

THÔNG TIN THUỐC
(Tài liệu lưu hành nội bộ)

HERAPROSTOL
Viên nén Misoprostol 200 mcg

DƯỢC LỰC HỌC

Misoprostol là chất tổng hợp tương tự prostaglandin E1.

Tác dụng trên đường tiêu hóa:

Misoprostol có tác dụng ức chế bài tiết acid dạ dày, bảo vệ niêm mạc đại tràng-tá tràng. Thuốc ức chế bài tiết acid dạ dày và bảo vệ niêm mạc không bị kích thích do một số thuốc, như thuốc chống viêm không steroid (NSAID), và có thể có tác dụng trên bệnh nhân loét dạ dày hoặc tá tràng.

Misoprostol làm giảm bài tiết acid dạ dày do tác động trực tiếp tại các tế bào thành dạ dày, ức chế tiết lượng acid cơ bản và cả khi bị kích thích bởi thức ăn, histamine, pentagastrin, tetragastrin, betazol, NSAID, rượu hoặc cafein. Misoprostol cũng ức chế tiết acid dạ dày vào ban đêm, nhưng không làm giảm thể tích bài tiết. Mức độ ức chế tiết acid của misoprostol liên quan trực tiếp đến liều.

Liều uống 200 microgam, misoprostol có tác dụng ức chế rõ ràng bài tiết acid dạ dày, mức độ tương tự như uống cimetidine 300 mg. Sau khi uống 100 hoặc 200 microgam misoprostol ở người khỏe mạnh, bài tiết acid dạ dày giảm 83 hoặc 85-98%. Sau khi uống 200 microgam thuốc, bài tiết acid dạ dày do kích thích bởi bữa ăn bị ức chế 85 hoặc 75% trong vòng 60 hoặc 90 phút, sự ức chế kéo dài ít nhất 3 giờ. Misoprostol được dùng để điều trị ngắn hạn loét dạ dày – tá tràng lành tính thể hoạt động. Tuy nhiên, misoprostol không thể hiện bất kỳ ưu điểm nào hơn các trị liệu chống loét đang dùng, trong khi ít có hiệu quả giảm đau do loét và có nhiều tác dụng không mong muốn. Vì vậy, misoprostol không phải là thuốc được lựa chọn chính cho chỉ định này. Misoprostol liều thấp cũng đã được dùng với số lượng bệnh nhân hạn chế để điều trị duy trì sau khi vết loét dạ dày đã lành để giảm tái phát,

nhưng cần có những nghiên cứu hơn nữa để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của trị liệu duy trì này. Hiện nay, misoprostol được dùng chủ yếu để dự phòng loét thường xảy ra khi điều trị dài hạn NSAID ở những người có nguy cơ cao. NSAID ức chế tổng hợp prostaglandin, và sự thiếu hụt prostaglandin trong niêm mạc dạ dày có thể dẫn đến giảm tiết bicarbonat và dịch nhày từ các tế bào không phải là tế bào thành ở dạ dày, tăng cường hoặc duy trì dòng máu của niêm mạc (có thể do giãn mạch trực tiếp), bảo vệ sự tăng sinh tế bào dưới niêm mạc, làm vững bền hệ thống màng nhày, phòng ngừa sự phá hủy hàng rào chất nhày, ức chế hoặc làm giảm sự khuếch tán trở lại của ion hydrogen vào trong niêm mạc. Tuy nhiên, mối liên quan chính xác giữa các tác dụng này và tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày của misoprostol chưa được xác định rõ ràng. Mức độ tăng tiết bicarbonat và dịch nhày của misoprostol liên quan trực tiếp đến liều. Sau khi uống một liều 200, 400 hoặc 800 microgam misoprostol ở người khỏe mạnh, bài tiết chất nhày dạ dày tăng lên 37%, 82% và 95%, tương ứng.

Misoprostol gây giảm vừa phải nồng độ pepsin trong dịch dạ dày trong điều kiện cơ bản, nhưng không làm giảm khi dạ dày bị kích thích bởi histamin. Ở các liều thường dùng, misoprostol có thể gây ra tiêu chảy, có lẽ do kích thích bài tiết dịch ruột và tác động lên nhu động ruột. Cơn đau bụng và tiêu chảy có thể làm giới hạn liều dùng của misoprostol.

Tác dụng trên thận và hệ sinh dục – tiết niệu:

Thuốc làm tăng biên độ và tần số cơn co tử tử cung, kích thích gây chảy máu tử cung và làm tống ra một phần hoặc toàn bộ các thành phần có trong tử cung ở phụ nữ mang thai. Do khả năng gây sảy thai, misoprostol không dùng ở phụ nữ mang thai để làm giảm nguy cơ loét dạ dày do NSAID. Misoprostol được dùng hỗ trợ mifepristone để chấm dứt thai kỳ trong tử cung.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Misoprostol được hấp thu nhanh và gần hoàn toàn từ đường tiêu hóa, thuốc được chuyển hóa bước đầu nhanh và nhiều (khử ester) thành misoprostol acid (acid tự do) – chất chuyển hóa chủ yếu và có hoạt tính của thuốc. Thức ăn và các thuốc kháng acid làm giảm tốc độ hấp thu misoprostol, dẫn đến làm chậm và giảm nồng

độ đỉnh trong huyết tương của misoprostol acid. Sau khi uống một liều 200 hoặc 400 microgam misoprostol trong tình trạng đói ở người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trung bình của misoprostol acid trong huyết tương đạt khoảng 310 – 400 hoặc 500 – 1020 picogam/ml, đạt được trong vòng 14 – 20 phút.

Nồng độ ổn định trong huyết tương của misoprostol acid thường đạt được trong vòng 48 giờ, trung bình 690 picogam/ml khi dùng misoprostol 400 microgam mỗi 12 giờ. Không thấy có tích lũy misoprostol acid khi dùng misoprostol lâu dài. Nghiên cứu dược động học ở người suy thận (thanh thải creatinin 0,5 – 37 ml/phút) cho thấy so với người bình thường, Cmax và AUC của misoprostol acid tăng gần gấp đôi, nhưng không có sự tương quan rõ rệt giữa mức độ suy thận và AUC. Ở những người trên 64 tuổi, AUC của misoprostol cũng tăng lên. Khoảng 89 – 90% misoprostol acid gắn với protein huyết tương. Chưa biết misoprostol và/hoặc misoprostol acid có qua nhau thai hay không. Misoprostol phân phối được vào sữa.

Thời gian bán thải của misoprostol acid khoảng 20 – 40 phút, có thể tăng lên gấp đôi ở người suy thận (Clcr 0,5 – 37 ml/phút).

Sau khi uống misoprostol, misoprostol acid và các chất chuyển hóa khác được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, một lượng nhỏ hơn được thải trừ qua phân. Chỉ một lượng không đáng kể dạng thuốc chưa chuyển hóa được bài tiết trong nước tiểu.

CHỈ ĐỊNH

Phòng loét dạ dày – tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID); Giảm nguy cơ loét ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị các biến chứng (ví dụ những người bị suy nhược hoặc người cao tuổi) khi không thể ngừng dùng NSAID; những bệnh nhân có nguy cơ cao bị loét dạ dày (ví dụ những người có tiền sử loét đường tiêu hóa trên).

Điều trị loét dạ dày – tá tràng lành tính, bao gồm cả loét do dùng NSAID (nên cân nhắc khi lựa chọn).

Dùng hỗ trợ mifepristone để chấm dứt thai kỳ trong tử cung (gây sảy thai) trong vòng 49 ngày đầu trong thời kỳ thai nghén.

Trước khi dùng thủ thuật chấm dứt thai kỳ trong 3 tháng đầu (làm “chín mươi”
cổ tử cung).
Gây chuyển dạ để chấm dứt thai kỳ trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ khi
thai bị dị tật hoặc bị chết trong tử cung.

Điều trị xuất huyết nghiêm trọng sau đẻ do mất trương lực tử cung khi các
thuốc oxytocine, ergometrine và carboprost không có hoặc không phù hợp.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Uống misoprostol phải chia nhiều lần trong ngày, uống vào các bữa ăn hoặc
ngay sau khi ăn và trước lúc đi ngủ.

Loét dạ dày – tá tràng lành tính:

Người lớn: Mỗi lần 100 – 200 microgam, ngày 4 lần hoặc mỗi lần 400
microgam, ngày 2 lần. Điều trị trong ít nhất 4 tuần, ngay cả khi các triệu chứng giảm
sớm hơn và có thể tiếp tục điều trị đến 8 tuần nếu cần thiết. Có thể dùng thêm các
đợt sau nếu bệnh tái phát.

Phòng loét dạ dày do NSAID:

Người lớn: Mỗi lần 200 microgam, ngày 4 lần. Nếu không dung nạp liều này,
có thể giảm liều xuống mỗi lần 100 microgam, 4 lần/ngày, hoặc mỗi lần 200
microgam, 2-3 lần/ngày nhưng hiệu quả kém hơn. Chưa rõ thời gian dùng thuốc tối
ưu, các nghiên cứu có đối chứng về an toàn và hiệu quả mới chỉ đánh giá trong thời
gian đến 3 tháng. Tuy nhiên, khuyến cáo nên dùng misoprostol trong suốt thời gian
điều trị NSAID.

*Hỗ trợ mifepristone để gây sảy thai trong vòng 49 ngày trong thời kỳ thai
nghén:* Uống một liều 400 microgam vào 36 – 48 giờ sau khi dùng mifepristone.

*Làm cổ tử cung “chín mươi” trước khi tiến hành thủ thuật chấm dứt thai kỳ
trong 3 tháng đầu:* Uống một liều 400 microgam từ 3 – 4 giờ trước khi làm phẫu
thuật.

*Gây chuyển dạ trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ khi thai bị dị tật
hoặc chết trong tử cung:* Chế độ liều khác nhau, bao gồm các liều tích lũy từ 400 –
3200 microgam trong 24 giờ, khoảng cách giữa các liều là 3 – 12 giờ. Misoprostol
cũng có thể dùng với mifepristone trong trường hợp thai chết trong tử cung.

Điều trị xuất huyết sau đẻ (giải pháp cuối cùng): Uống 200 – 800 microgam. Thường không cần điều chỉnh liều đối với người suy thận và người cao tuổi, nhưng nếu người bệnh không thể dung nạp liều thường dùng thì có thể giảm liều.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Người có tiền sử quá mẫn với misoprostol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, hoặc các prostaglandin khác.

Phụ nữ mang thai.

CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Không nên dùng misoprostol trong độ tuổi sinh đẻ, trừ khi người bệnh cần phải điều trị với NSAID và có nguy cơ cao bị biến chứng loét dạ dày do sử dụng nhóm thuốc này. Khuyến những người có khả năng mang thai chỉ dùng misoprostol nếu đã dùng một biện pháp tránh thai có hiệu quả và cảnh báo họ về nguy cơ khi dùng misoprostol nếu có thai.

Không dùng misoprostol để điều trị loét dạ dày – tá tràng cho người có dự định mang thai vì thuốc có thể làm sảy thai.

Thận trọng khi dùng trong một số trường hợp (ví dụ bệnh mạch máu não, bệnh tim mạch) mà hạ huyết áp có thể làm xuất hiện nhanh các biến chứng nặng.

Thận trọng khi dùng ở người bệnh viêm ruột thừa, tiêu chảy nặng vì có thể gây nguy hiểm, phải theo dõi cẩn thận nếu dùng misoprostol. Giống như các prostaglandin khác dùng để chấm dứt thai kỳ, không dùng misoprostol ở người có tăng nguy cơ bị vỡ tử cung, như trường hợp đa thai hoặc tử cung có sẹo bởi lần mổ trước.

Chỉ dùng misoprostol một lần để chấm dứt thai kỳ, nếu không thành công thì phải dùng các phương pháp khác.

Chưa xác định được sự an toàn và hiệu lực của misoprostol ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Thời kỳ mang thai:

Chống chỉ định dùng misoprostol ở phụ nữ mang thai. Misoprostol có thể gây nguy hiểm nghiêm trọng cho thai, có thể gây sảy thai. Misoprostol gây co tử cung,

kích thích chảy máu tử cung và gây sảy thai. Sảy thai do misoprostol gây nên có thể không hoàn toàn, cần phải điều trị tại bệnh viện và có thể gây chảy máu nguy hiểm, đẻ non hoặc khuyết tật thai.

Đặt âm đạo misoprostol có thể tăng kích thích tử cung, dẫn đến co cứng cơ tử cung, giảm rõ rệt dòng máu tử cung – nhau, vỡ tử cung, nghẽn dịch màng ối. Đau chậu hông, sốt nhau thai, chảy máu cơ quan sinh dục nghiêm trọng, sốc, chậm nhịp tim thai, chết mẹ và thai đã được báo cáo.

Đã có báo cáo gây khuyết tật bẩm sinh, đôi khi gây chết thai do dùng misoprostol, gây sảy thai nhưng không thành công.

Một vài số liệu cho thấy dùng misoprostol trong 3 tháng đầu của thời kỳ thai nghén có khả năng gây quái thai (khuyết tật xương sọ, liệt thần kinh sọ, dị dạng mặt, khuyết tật chi). Để chắc chắn người bệnh không có thai, phải lấy máu làm test trong vòng 2 tuần trước khi bắt đầu trị liệu misoprostol và chỉ bắt đầu dùng thuốc vào ngày thứ 2 hoặc thứ 3 của chu kỳ kinh nguyệt bình thường lần sau.

Nếu vô tình dùng misoprostol trong thời kỳ mang thai hoặc nếu bệnh nhân bắt đầu có thai trong khi đang dùng misoprostol (để làm giảm nguy cơ loét dạ dày do NSAID), phải ngừng dùng misoprostol và báo cho người bệnh biết về mọi nguy hiểm có thể có đối với thai.

Thời kỳ cho con bú:

Misoprostol acid đã phát hiện được trong sữa của 10 phụ nữ uống một liều misoprostol trong trường hợp mất trương lực tử cung sau đẻ. Nồng độ tăng nhanh, đạt mức cao nhất sau khoảng 1 giờ và hạ xuống giới hạn phát hiện 5 giờ sau khi uống. Do đó, không dùng misoprostol cho người mẹ cho con bú vì misoprostol acid rất có thể gây tiêu chảy ở trẻ bú mẹ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thức ăn và thuốc kháng acid làm giảm tốc độ hấp thu misoprostol, làm chậm hoặc giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương của misoprostol acid – chất chuyển hóa có tác dụng của thuốc. Thuốc kháng acid và có thể thức ăn cũng làm giảm sinh khả dụng đường uống của misoprostol, tuy nhiên có thể không có ý nghĩa lâm sàng quan trọng. Thuốc kháng acid chứa magnesi cũng có thể làm tăng tỷ lệ tiêu chảy do

misoprostol. Do đó, nếu cần thiết dùng đồng thời với thuốc kháng acid, phải tránh thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhuận tràng khác, dùng thay thế bằng thuốc kháng acid gây táo bón (chứa nhôm).

NSAID: không có tương tác dược động học giữa misoprostol và ibuprofen, piroxicam hoặc diclofenac.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

ADR thường gặp nhất của misoprostol là gây tiêu chảy, đó là ADR có thể gây hạn chế sử dụng thuốc này.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Thần kinh trung ương: nhức đầu

Tiêu hóa: tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, nôn, đầy hơi, khó tiêu, táo bón.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Sinh dục – tiết niệu: kích thích tử cung, chảy máu tử cung, chảy máu âm đạo bất thường, rối loạn kinh nguyệt, sảy thai tự nhiên.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Thần kinh trung ương: chóng mặt, ngủ lịm.

Tim mạch: hạ huyết áp

Tiêu hóa: viêm tụy

Chưa rõ tỷ lệ ADR và/hoặc chưa rõ mối liên hệ nhận – quả:

Thần kinh: suy nhược, mệt mỏi, bồn chồn lo âu, trầm cảm, ngủ gà, hoa mắt, bệnh thần kinh ngoại biên, nhảm lẫn, rối loạn thần kinh.

Tiêu hóa: chảy máu đường tiêu hóa, viêm và/hoặc nhiễm trùng đường tiêu hóa, rối loạn ở trực tràng, viêm lợi, loạn vị giác, trào ngược, chán ăn, khó nuốt. Tiết niệu: đa niệu, khó tiêu, tiểu ra máu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Máu: thiếu máu, tế bào máu biệt hóa bất thường, giảm tiểu cầu, tăng tốc độ lắng hồng cầu.

Thị giác, thính giác: rối loạn thị giác, viêm kết mạc, ù tai, đau tai, điếc.

Da và phản ứng quá mẫn: ban, viêm da, rụng tóc, xanh xao, ban xuất huyết, phản ứng phản vệ.

Tim mạch: đau ngực, phù, tăng huyết áp, loạn nhịp, viêm tĩnh mạch, tăng nồng độ các enzym trong huyết thanh, ngất, nhồi máu cơ tim, huyết khối nghẽn mạch.

Gan: chức năng gan bất thường, tăng nồng độ phosphatase kiềm hoặc aminotransferase huyết thanh.

Hô hấp: nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm phế quản, co thắt phế quản, khó thở, viêm phổi.

ADR khác: sốt, rét run, thay đổi thể trọng, khát, đau ngực, liệt dương, giảm tình dục, đau khớp, đau cơ, co cứng cơ, đau lưng.

Hướng dẫn xử trí ADR:

Tiêu chảy do misoprostol liên quan đến liều dùng, thường xảy ra khoảng 2 tuần sau khi dùng thuốc và thường hết sau khoảng 1 tuần từ khi bắt đầu. Có thể làm giảm thấp nhất khả năng tiêu chảy bằng cách uống misoprostol chia làm nhiều lần, cùng với thức ăn và vào lúc đi ngủ, tránh dùng đồng thời với các thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhuận tràng khác. Tuy nhiên khoảng 2% người bệnh bị tiêu chảy nặng, phải ngừng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: An thần, run, co giật, khó thở, đau bụng, tiêu chảy, sốt, đánh trống ngực, hạ huyết áp, nhịp tim chậm.

Xử trí: Bắt đầu điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thâm tách không có lợi trong tăng thải trừ misoprostol vì thuốc được chuyển hóa thành acid béo.

BẢO QUẢN:

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

Ngày ban hành: ... tháng ... năm ...

ĐV DLS&TTT