℞ THUỐC BÁN THEO ĐƠN

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén

PIZAR-3

Viên nén

PIZAR-6

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Để 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 **PIZAR-3** chứa:
Thành phần dược chất:
Ivermectin ..... 3 mg
Thành phần tá dược:
Cellactose 80, croscarmellose natri, magnesi stearat.

Mỗi viên nén **PIZAR-6** chứa:
Thành phần dược chất:
Ivermectin ..... 6 mg
Thành phần tá dược:
Cellactose 80, croscarmellose natri, magnesi stearat.

2. DẠNG BÀO CHẾ

PIZAR-3: Viên nén dài, màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.
PIZAR-6: Viên nén dài, màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

3. CHỈ ĐỊNH

Ivermectin được chỉ định điều trị các nhiễm trùng sau:
Nhiễm giun lươn đường tiêu hóa
Ivermectin được chỉ định điều trị nhiễm giun lươn đường tiêu hóa (không phổ biến) do giun tròn *Strongyloides stercoralis*.
Chỉ định này dựa trên các nghiên cứu lâm sàng so sánh và nhãn mở, trong đó 64 - 100% bệnh nhân nhiễm trùng được điều trị bằng ivermectin liều đơn 200 µg/ kg.
Nhiễm giun chỉ
Ivermectin được chỉ định điều trị nhiễm giun chỉ do giun tròn *Onchocerca volvulus*.
Chỉ định này dựa trên các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược và so sánh, được thực hiện ở 1427 bệnh nhân ở khu vực có lưu hành giun chỉ ở Tây Phi. Nghiên cứu so sánh sử dụng diethylcarbamazin citrat (DEC-C).
Lưu ý: Ivermectin không có hoạt tính đối với ký sinh trùng *Onchocerca volvulus* trưởng thành. Ký sinh trùng trưởng thành cư trú trong các nốt dưới da không thường phát hiện được. Phẫu thuật cắt bỏ các nốt dưới da (nodulectomy) này có thể được cân nhắc trong xử trí bệnh nhân nhiễm giun chỉ, vì sẽ loại bỏ các ký sinh trùng trưởng thành sản sinh ấu trùng.

4. CÁCH DÙNG - LIỀU DÙNG

Liều dùng
Nhiễm giun lươn
Liều khuyến cáo của ivermectin trong điều trị nhiễm giun lươn là liều đơn đường uống thiết kế để cung cấp khoảng 200 µg/ kg thể trọng ivermectin. Xem Bảng 1 để biết hướng

dẫn liều. Nói chung không cần thiết phải dùng thêm liều. Tuy nhiên, nên xét nghiệm phân sau khi uống thuốc để xác nhận ký sinh trùng đã bị tiêu diệt.

Bảng 1. Liều dùng của ivermectin trong điều trị nhiễm giun lươn

Thể trọng (kg)	Liều đơn đường uống
15 - 24	3 mg
25 - 35	6 mg
36 - 50	9 mg
51 - 65	12 mg
66 - 79	15 mg
≥ 80	200 µg/ kg

Nhiễm giun chỉ

Liều khuyến cáo của ivermectin trong điều trị nhiễm giun chỉ là liều đơn đường uống tương đương khoảng 150 µg/ kg thể trọng ivermectin. Xem Bảng 2 để biết hướng dẫn liều. Ở chiến dịch phân phối hàng loạt trong chương trình điều trị quốc tế, thời gian dùng thuốc thường thấy nhất là 12 tháng. Khi điều trị cho từng bệnh nhân, có thể cân nhắc tái điều trị ở các khoảng thời gian ngắn khoảng 3 tháng.

Bảng 2. Liều dùng của ivermectin trong điều trị nhiễm giun chỉ

Thể trọng (kg)	Liều đơn đường uống
15 - 25	3 mg
26 - 44	6 mg
45 - 64	9 mg
65 - 84	12 mg
≥ 85	150 µg/ kg

Cách dùng

Nên uống thuốc lúc đói với nước.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Điều trị bệnh giun chỉ *Loa loa* do tiềm năng gây độc thần kinh (bệnh não).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo

Các dữ liệu đã có cho thấy thuốc điều trị ký sinh trùng, như diethylcarbamazin citrat (DEC-C), có thể gây các phản ứng da và/ hoặc toàn thân với mức độ nặng khác nhau (phản ứng Mazzotti) và các phản ứng nhãn khoa ở bệnh nhân nhiễm giun chỉ. Những phản ứng này do đáp ứng dị ứng và viêm khi ký sinh trùng chết. Bệnh nhân dùng ivermectin điều trị nhiễm giun chỉ có thể bị những phản ứng này ngoài những tác dụng không mong muốn có thể gặp phải trên lâm sàng, có thể hoặc chắc chắn liên quan đến thuốc.

Điều trị phản ứng Mazzotti nặng chưa được thực hiện trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Uống nước, cho nằm xuống, tiêm tĩnh mạch nước muối sinh lý, và/ hoặc tiêm corticosteroid đã được dùng để điều trị hạ huyết áp tư thế. Thuốc kháng histamin và/ hoặc aspirin được dùng trong hầu hết các trường hợp nhẹ đến vừa.

Thận trọng

Chỉ nên dùng ivermectin khi đã chẩn đoán được hoặc nghi ngờ nhiễm *O. volvulus*. Chưa có thông tin về việc dùng thuốc để dự phòng.

Sau khi dùng thuốc điều trị ký sinh trùng, bệnh nhân bị phản ứng viêm da do giun chỉ thể tăng phản ứng có thể dễ gặp các phản ứng không mong muốn nặng hơn so với những bệnh nhân khác, đặc biệt là phù và bùng phát viêm da do giun chỉ.

Trường hợp hiếm gặp, bệnh nhân nhiễm giun chỉ đồng thời với nhiễm trùng nặng *Loa loa* có thể xuất hiện bệnh não nghiêm trọng hoặc thậm chí tử vong tự phát hoặc sau khi điều trị với thuốc điều trị ký sinh trùng có hiệu quả. Ở những bệnh nhân này, các tác dụng không mong muốn sau cũng đã được báo cáo: Đau (bao gồm đau cổ và đau lưng), đỏ mắt, xuất huyết kết mạc, khó thở, tiểu tiện và/ hoặc đại tiện không tự chủ, khó đứng/ đi lại, thay đổi trạng thái tâm lý, lú lẫn, lơ mơ, bất tỉnh, động kinh hoặc hôn mê. Hội chứng này được thấy

rất hiếm gặp sau khi dùng ivermectin. Ở những bệnh nhân được điều trị với ivermectin vì bất kỳ lý do nào và phơi nhiễm đáng kể với *Loa loa* đặc hữu ở Tây Phi hoặc Trung Phi, nên thực hiện đánh giá tiền điều trị kiểm tra nhiễm bệnh giun chỉ *Loa* và theo dõi sau điều trị cẩn thận.
Nhiễm giun lươn: Nên thực hiện lại các xét nghiệm phân để xác định sự loại bỏ *Strongyloides stercoralis*.
Nhiễm giun chỉ: Ivermectin không tiêu diệt ký sinh trùng *Onchocerca* trưởng thành, vì vậy thường cần tiếp tục theo dõi và điều trị lại sau đó.
Chưa có nghiên cứu sử dụng ivermectin ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận. Vì ivermectin chuyển hóa nhiều bởi gan, nên thận trọng khi dùng ivermectin ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.
An toàn và hiệu quả chưa được xác định đối với trẻ có cân nặng < 15 kg. Không nên dùng ivermectin cho trẻ có cân nặng < 15 kg và trẻ < 2 tuổi, do hàng rào máu - não còn kém phát triển so với trẻ lớn hơn.
Điều trị cộng đồng cần loại trừ phụ nữ có thai, trẻ em dưới 15 tuổi và người ốm nặng.
Ivermectin có thể gây các phản ứng da và phản ứng toàn thân với mức độ khác nhau (phản ứng Mazzoti) và các phản ứng trên mắt ở các người bệnh bị giun chỉ *Onchocerca*.
Cần điều trị nhắc lại cho những người bệnh bị suy giảm miễn dịch.
Do thuốc làm tăng GABA, nên có quan niệm cho rằng thuốc có tác dụng trên hệ thần kinh trung ương ở người mà hàng rào máu não bị tổn thương (như trong bệnh viêm màng não, bệnh do *Trypanosoma*).
Trẻ em: An toàn và hiệu quả ở trẻ em có cân nặng dưới 15 kg chưa được chứng minh.
Người cao tuổi: Các nghiên cứu lâm sàng của ivermectin không có đủ số lượng người ≥ 65 tuổi để chứng minh họ có đáp ứng khác với người trẻ tuổi hơn. Các kinh nghiệm lâm sàng đã được báo cáo khác không cho thấy đáp ứng khác biệt giữa bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi hơn. Nói chung, nên thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân là người cao tuổi do thường gặp hơn suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim và các bệnh mắc đồng thời hoặc các thuốc điều trị đồng thời khác.
Nhiễm giun lươn ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch
Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch (bao gồm bệnh nhân nhiễm HIV) đang được điều trị nhiễm giun lươn đường ruột, có thể cần thêm các đợt tái điều trị. Các nghiên cứu lâm sàng đầy đủ và được kiểm soát tốt chưa được được thực hiện ở những bệnh nhân này để xác định chế độ dùng thuốc tối ưu. Các đợt điều trị riêng biệt, ví dụ, ở mỗi khoảng 2 tuần, có thể cần thiết, và có thể không đạt được hiệu quả điều trị mong muốn. Việc kiểm soát nhiễm giun lươn ngoài ruột ở những bệnh nhân này là khó khăn và điều trị hỗ trợ, ví dụ: 1 lần/ tuần, có thể có ích.
Cảnh báo liên quan tá dược
Thuốc có chứa cellactose. Bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp kém dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng.
Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thời kỳ mang thai
Tác dụng quái thai đã được theo dõi trên động vật nghiên cứu. Do chưa có nghiên cứu được kiểm soát trên người mang thai, vì vậy ivermectin không khuyến cáo dùng cho phụ nữ có thai.
Thời kỳ cho con bú
Ivermectin tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp (dưới 2% lượng thuốc đã dùng). An toàn với trẻ sơ sinh chưa được xác định, do đó chỉ dùng thuốc này cho người mẹ khi thấy lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ cho con. Không nên cho mẹ dùng thuốc tới khi trẻ ít nhất được 1 tuần tuổi.

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

Chưa có dữ liệu cho thấy rằng thuốc có ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, tác dụng không mong muốn của thuốc là nhức đầu, chóng mặt, hạ huyết áp có thể xảy ra. Vì vậy, cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc nguy hiểm.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Về mặt lý thuyết, thuốc có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chống kích thích thụ thể GABA (như các benzodiazepin và natri valproat).

Tránh dùng đồng thời ivermectin với BCG. Ivermectin làm giảm tác dụng của BCG, vắc xin thương hàn.

Ivermectin có thể làm tăng tác dụng của thuốc kháng vitamin K.

Tác dụng của ivermectin có thể tăng lên khi dùng đồng thời với azithromycin. Các thuốc ức chế P-glycoprotein/ ABCB1.

Uống cùng với rượu làm tăng nồng độ huyết tương của ivermectin.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Ivermectin là thuốc an toàn, rất thích hợp cho các chương trình điều trị trên phạm vi rộng. Hầu hết các tác dụng không mong muốn của thuốc là do các phản ứng miễn dịch đối với các ấu trùng bị chết. Vì vậy, mức độ nặng nhẹ của tác dụng này có liên quan đến mật độ ấu trùng ở da. Các tác dụng không mong muốn đã được thông báo gồm sốt, ngứa, chóng mặt hoa mắt, phù, ban da, nhạy cảm đau ở hạch bạch huyết, ra mồ hôi, rùng mình, đau cơ, sưng khớp, sưng mặt (phản ứng Mazzotti). Hạ huyết áp thế đứng nặng đã được báo cáo có kèm ra mồ hôi, nhịp tim nhanh và lú lẫn.

Ivermectin có thể gây kích ứng mắt ở mức độ trung bình. Tăng bạch cầu ái toan và tăng enzym gan đã được báo cáo.

Tác dụng không mong muốn thường xảy ra trong 3 ngày đầu sau khi điều trị và phụ thuộc vào liều dùng. Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn đã được thông báo rất khác nhau. Trong một báo cáo gồm 50.929 người bệnh dùng ivermectin, tác dụng không mong muốn khoảng 9%. Ở những vùng có dịch lưu hành nhiều, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn có thể cao hơn nhiều.

Dưới đây là ADR: Trong điều trị bệnh giun chỉ *Onchocerca* liều 0,1 - 0,2 mg/ kg:

Thường gặp, 1/100 < ADR ≤ 1/10

Xương khớp: Đau khớp/ viêm màng hoạt dịch (9,3%).

Hạch bạch huyết: Sưng to và đau hạch bạch huyết ở nách (10,0% và 4,4%), ở cổ (5,3% và 1,3%), ở bẹn (12,6% và 13,9%).

Da: Ngứa (27,5%), các phản ứng da như phù, có nốt sần, mụn mủ, ban da, mày đay (22,7%).

Toàn thân: Sốt (22,6%).

Tiêu hóa: Ỉa chảy (2%), nôn (2%).

Gan: Tăng ALT (2%), tăng AST (2%).

Phù: Mặt (1,2%), ngoại vi (3,2%).

Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng (1,1%), nhịp tim nhanh (3,5%).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Nhức đầu (0,2%).

Thần kinh ngoại vi: Đau cơ (0,4%).

Tác dụng không mong muốn sau khi đưa thuốc ra thị trường

Nhiễm giun lươn

Chảy máu kết mạc.

Tất cả các chỉ định

Hạ huyết áp (chủ yếu là hạ huyết áp tư thế), nặng thêm bệnh hen phế quản, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, động kinh, viêm gan, tăng enzym gan, và tăng bilirubin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ivermectin có thể gây các phản ứng da và phản ứng toàn thân với mức độ khác nhau (phản ứng Mazzoti) và các phản ứng trên mắt ở người bệnh bị giun chỉ *Onchocerca*. Các phản ứng này có thể là hậu quả của đáp ứng dị ứng và viêm do các ấu trùng bị chết. Có thể điều

trị các phản ứng này bằng cách dùng thuốc giảm đau, thuốc kháng histamin hoặc tiêm corticosteroid ngay khi mới xuất hiện các triệu chứng. Liều dùng tùy theo mức độ của các phản ứng. Khi bị hạ huyết áp tư thế đứng, cần bù dịch bằng đường uống, nằm nghỉ, truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý hoặc tiêm corticosteroid. Cần nhớ rằng ivermectin không diệt được ký sinh trùng *Onchocerca* trưởng thành, do đó thường xuyên theo dõi và tái điều trị là cần thiết. Phải dặn dò người bệnh.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các biểu hiện chính do nhiễm độc ivermectin là ban da, phù, nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, suy nhược, buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Các tác dụng không mong muốn khác gồm các cơn động kinh, mất điều hòa, khó thở, đau bụng, dị cảm và mày đay.

Khi bị nhiễm độc, cần truyền dịch và các chất điện giải, trợ hô hấp (oxygen và hô hấp nhân tạo nếu cần), dùng thuốc tăng huyết áp nếu bị hạ huyết áp. Gây nôn hoặc rửa dạ dày càng sớm càng tốt. Sau đó, dùng thuốc tẩy và các biện pháp chống độc khác nếu cần để ngăn cản sự hấp thu thêm thuốc vào cơ thể.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống giun sán.

Mã ATC: P02CF01.

Ivermectin là dẫn chất bán tổng hợp của một trong số avermectin, nhóm chất có cấu trúc lacton vòng lớn, phân lập từ sự lên men *Streptomyces avermitilis*. Ivermectin có phổ hoạt tính rộng trên các giun tròn và tiết túc của gia súc, do đó được dùng nhiều trong thú y. Thuốc lần đầu tiên được dùng cho người vào năm 1981. Ivermectin có hiệu quả trên nhiều loại giun tròn như giun lươn, giun tóc, giun kim, giun đũa, giun móc và giun chỉ *Wuchereria bancrofti*. Tuy nhiên, thuốc không có tác dụng trên sán lá gan và sán dây. Thuốc có tác dụng chống ấu trùng giun chỉ *Onchocerca volvulus* và làm giảm số lượng ấu trùng giun chỉ mà không gây độc như dùng diethylcarbamazin. Ivermectin cũng có tác dụng chống ấu trùng giun chỉ trong bạch mạch và được dùng để điều trị cộng đồng ở các vùng bệnh lưu hành. Sau khi điều trị thường phải điều trị lại sau một khoảng thời gian ít nhất 3 tháng. Đối với điều trị cộng đồng, liều cho hàng năm hoặc cách 6 tháng.

Hiện nay, ivermectin là thuốc được chọn điều trị bệnh giun chỉ *Onchocerca volvulus* và là thuốc diệt ấu trùng giun chỉ rất mạnh, nhưng ít tác dụng trên ký sinh trùng trưởng thành. Sau khi uống được 2 - 3 ngày, ấu trùng giun chỉ ở da mất đi nhanh; còn ấu trùng ở giác mạc và tiền phòng mắt thì chậm hơn. Tác dụng tối đa điều trị bệnh giun chỉ *Onchocerca* là trong khoảng từ 3 - 6 tháng và trong điều trị *Strongyloides* (giun lươn) là 3 tháng.

Tác dụng của thuốc có thể kéo dài đến 12 tháng. Một tháng sau khi dùng, ấu trùng tại tử cung giun chỉ trưởng thành không thoát ra được, rồi bị thoái hóa và tiêu đi. Tác dụng kéo dài trên ấu trùng rất có ích trong việc ngăn chặn con đường lây lan của bệnh.

Cơ chế tác dụng: Thuốc liên kết chọn lọc và có ái lực mạnh với các kênh ion clorid glutamat có trên các tế bào thần kinh và cơ của các động vật không xương sống, dẫn đến tăng tính thấm của màng tế bào đối với ion clorid và sau đó làm âm tính điện thế màng của các tế bào này dẫn đến liệt và chết ký sinh trùng.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Ivermectin được hấp thu sau khi uống, hiện còn chưa biết rõ sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc sau khi uống. Nói chung, không thấy có sự khác nhau về nồng độ đỉnh trong huyết tương giữa dạng viên nén và dạng viên nang (46 so với 50 microgam/ L). Tuy nhiên, khi dùng ivermectin trong một dung dịch nước có rượu, nồng độ đỉnh tăng gấp đôi và sinh khả dụng tương đối của viên nén chỉ bằng 60% sinh khả dụng của dạng dung dịch. Thời gian đạt tới nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 4 giờ và không khác nhau giữa các dạng bào chế.

Phân bố
Ivermectin có thể tích phân bố 3 - 3,5 L/ kg, không qua hàng rào máu não. Khoảng 93% thuốc liên kết với protein huyết tương.
Chuyển hóa
Thuốc chuyển hóa ở gan, chủ yếu thông qua cytochrom P450 isoenzym CYP3A4.
Thải trừ
Thời gian bán thải của ivermectin khoảng 18 giờ. Thuốc được đào thải phần lớn dưới dạng chuyển hóa trong khoảng 2 tuần, chủ yếu qua phân, dưới 1% liều dùng được thải qua nước tiểu và dưới 2% trong sữa.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

PIZAR-3: Hộp 1 vỉ x 4 viên.
PIZAR-6: Hộp 1 vỉ x 4 viên.

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30^{o}C.
Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

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

Sản xuất tại:

DAVIPHARM

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

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

Tên sản phẩm:	**PIZAR-6**
Mã số toa:	0225.T1
Kiểm soát sửa đổi:	Sửa toa theo CV đồng ý thay đổi toa và mẫu nhãn 13663/QLD-ĐK
Nhân viên thiết kế:	