

WAI



MA2

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

REMOTIV[®] 500

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Để xa tầm tay trẻ em”

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim Remotiv[®] 500 chứa:

Thành phần hoạt chất :

Cao khô cỏ thánh John (*Hyperici herbae extractum siccum*) chiết bằng Ethanol 57,9% (v/v) theo tỷ lệ [(4-7):1]..... 500 mg

Thành phần tá dược:

Natri croscarmellose, cellulose vi tinh thể, Macrogol 6000, magnesi stearat, colloidal anhydrous silica, acid stearic, hypromellose, titan dioxyd, oxyd sắt đỏ, Macrogol 20000..... Vừa đủ

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim màu hồng, thuôn dài, hai mặt lõm, cạnh và thành viên lành lặn.

3. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: các chế phẩm được sử dụng trong điều trị trầm cảm nội sinh và trầm cảm phản ứng.

Mã ATC: N06AX25

Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng của Remotiv[®] 500 hiện vẫn chưa rõ ràng. Theo kết quả nghiên cứu trên động vật, tác dụng của Remotiv[®] 500 dựa trên sự ức chế tái hấp thu noradrenalin, serotonin và dopamin ở tế bào thần kinh trước synap. Mặt khác, các dữ liệu *in-vitro* cũng cho thấy sự điều hòa của các thụ thể β -adrenergic trung ương. Hiệu quả của thuốc được cho là do sự gia tăng của nồng độ các chất dẫn truyền thần kinh trong các khe khớp thần kinh cũng như các hiệu ứng điều biến dẫn truyền thần kinh ở màng sau synap.

Hiệu quả lâm sàng

Dữ liệu nghiên cứu được trình bày dưới đây không thực hiện trên chỉ định được cấp phép của Remotiv[®] 500 (rối loạn tâm trạng) mà thực hiện với chỉ định điều trị tình trạng trầm cảm nhẹ và vừa.

162 bệnh nhân đã tham gia một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng, đa trung tâm với hai nhánh nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả của hoạt chất Ze 117 (liều dùng 2 lần/ngày x 250 mg/lần) trong điều trị trầm cảm nhẹ và vừa (ICD-10/F32.0 và F32.1). Tại thời điểm ban đầu, mức điểm HAMD-21 (điểm Hamilton trầm cảm) của mỗi bệnh nhân phải nằm trong khoảng 16 đến 24. Mức điểm này giảm ở nhóm dùng thuốc (n=81) từ giá trị trung bình ban đầu 20,13 (95%

NVA

khoảng tin cậy từ 19,50-20,76) xuống 10,53 (95% khoảng tin cậy từ 9,28-11,78), ở nhóm giả dược (n=81) từ giá trị trung bình ban đầu 18,76 (95% khoảng tin cậy từ 17,88-19,45) xuống 17,89 (95% khoảng tin cậy từ 16,51-19,28) ($p < 0,0001$). Tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 56% ở nhóm dùng thuốc và 15% ở nhóm giả dược.

Như vậy, Ze 117 cho thấy hiệu quả trên lâm sàng có ý nghĩa thống kê so với giả dược trên cả điểm HAMD và tỷ lệ đáp ứng. Về tính an toàn của Ze 117, tỷ lệ tác dụng phụ trên nhóm dùng thuốc (n=6, 7,4%) và nhóm giả dược (n=5, 6,2%) là tương đương.

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên có đối chứng, đa trung tâm với hai nhánh nghiên cứu, tính an toàn và hiệu quả của Ze 117 (liều dùng 2 lần/ngày x 250 mg/lần) được so sánh với một chất ức chế tái hấp thu serotonin là fluoxetine (liều 20 mg/ngày) trong 6 tuần trên 240 bệnh nhân trầm cảm nhẹ đến vừa (ICD-10/F32.0 và F32.1). Tại thời điểm ban đầu, mức điểm HAMD-21 (điểm Hamilton trầm cảm) của mỗi bệnh nhân phải nằm trong khoảng 16 đến 24, và hầu hết giảm từ 19,6 xuống 11,5 ở nhóm dùng Ze 117 (n=126), từ 19,5 xuống 12,2 ở nhóm dùng fluoxetine (n=114). Kết quả này cho thấy Ze 117 có hiệu quả tương đương so với fluoxetine (không kém hơn; $p: 0,09$). Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng của nhóm dùng Ze 117 (60%) cao hơn đáng kể so với nhóm dùng fluoxetine (40%) ($p: 0,005$). Mặt khác, khả năng dung nạp của Ze 117 cao hơn so với fluoxetine. Tỷ lệ tác dụng phụ trên nhóm Ze 117 là 14%, so với 25% trong nhóm dùng fluoxetine ($p < 0,01$).

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên có đối chứng, đa trung tâm với hai nhánh nghiên cứu khác, tính an toàn và hiệu quả của Ze 117 (liều dùng 2 lần/ngày x 250 mg/lần, n=157) được so sánh với một thuốc điều trị trầm cảm nhóm tricyclic là imipramin (liều 150 mg/ngày, n=167) trên 324 bệnh nhân trầm cảm nhẹ đến vừa (ICD-10/F32.0 và F33.0/1). Tại thời điểm ban đầu, mức điểm HAMD-17 (điểm Hamilton trầm cảm) của mỗi bệnh nhân trong nhóm dùng Ze 117 là 22,4 và trong nhóm dùng imipramin là 22,1. Giá trị này lần lượt giảm xuống 12,0 ở nhóm dùng Ze 117 và 12,75 ở nhóm dùng imipramin. Với kết quả thu được, bằng phương pháp thống kê, Ze 117 được chứng minh có hiệu quả và tỷ lệ đáp ứng (43% với nhóm dùng Ze 117 và 40% ở nhóm dùng imipramin) tương đương với imipramin. Về tính an toàn, tỷ lệ tác dụng phụ ở nhóm dùng Ze 117 là 39% và nhóm dùng imipramin là 63%.

Nghiên cứu tương tác lâm sàng với các thuốc tránh thai nội tiết tố dùng đường uống và cytochrom P450

Nghiên cứu lâm sàng trên 18 phụ nữ khỏe mạnh dùng chiết xuất cỏ thánh John giàu hyperforin (300mg, hai đến ba lần mỗi ngày) và thuốc tránh thai nội tiết tố đường uống (0,02mg ethinylestradiol và 0,15 mg desogestrel) cho thấy ảnh hưởng đến dược động học của 3-ketodesogestrel và tăng rõ rệt chảy máu đột phá nhưng không kèm theo rụng trứng.

Ở mức liều 300mg, hai lần mỗi ngày, diện tích dưới đường cong AUC (43,9%, khoảng tin cậy -49,3 đến -38,5, $p = 0,001$) và nồng độ đỉnh C_{max} (17,8%, khoảng tin cậy -29,9 đến -5,7, $p=0,005$) của 3-ketodesogestrel giảm rõ rệt. Ở mức liều 300mg, ba lần mỗi ngày, diện tích dưới đường cong AUC (41,7%, khoảng tin cậy -47,9 đến -35,6, $p = 0,001$) và nồng độ đỉnh C_{max} (22,8%, khoảng tin cậy -31,2 đến -13,3, $p=0,001$) của 3-ketodesogestrel cũng giảm đáng kể.

Một nghiên cứu tương tác lâm sàng không kiểm soát khác trên 16 phụ nữ khỏe mạnh sử dụng cao khô cỏ thánh John nghèo hyperforin Ze 117– thành phần của viên nén bao phim Remotiv[®] 500 (liều 250mg, hai lần mỗi ngày) và thuốc tránh thai nội tiết tố đường uống (0,02mg ethinylestradiol và 0,15 mg desogestrel) không cho thấy bất cứ ảnh hưởng nào trên dược động học của hoạt chất.

Tỉ lệ sinh khả dụng trung bình tương đối giữa C_{max} và AUC tăng lên khoảng 10% sau 14 ngày sử dụng Ze 117, khoảng tin cậy của C_{max} và AUC vẫn nằm trong khoảng tương đương 20%. Nồng độ ethinyl estradiol và 3-ketodesogestrel trong huyết tương tại thời điểm ban đầu và sau khi dùng thuốc 14 ngày tương đương nhau.

Nghiên cứu tương tác lâm sàng với digoxin và chất vận chuyển P-glycoprotein (PGP transporter)

Một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng đánh giá ảnh hưởng của chiết xuất cỏ thánh John giàu hyperforin (3 × 300 mg/ngày) đối với chất vận chuyển P-glycoprotein trên 25 tình nguyện viên khỏe mạnh. Sau khi đạt được trạng thái ổn định vào ngày thứ 5 sau khi sử dụng digoxin (liều 0,25 mg/ngày), dược động học của digoxin đã được nghiên cứu ở 13 tình nguyện viên dùng chiết xuất cỏ thánh John giàu hyperforin và ở 12 tình nguyện viên dùng giả dược, tại thời điểm bắt đầu và sau khi áp dụng liệu trình phối hợp trong 10 ngày.

Phân tích thống kê ANOVA 2 yếu tố cho thấy sự thay đổi đáng kể trong các thông số dược động học của digoxin: AUC (p = 0,0001), C_{max} (p = 0,0001) và C_{min} (p = 0,0003) trong thời gian áp dụng liệu trình phối hợp. Tất cả các thông số được đánh giá vào thời điểm ban đầu và tại ngày thứ 5 sử dụng chiết xuất cỏ thánh John giàu hyperforin hoặc giả dược cho kết quả tương đương nhau. Sau 10 ngày sử dụng chiết xuất cỏ thánh John giàu hyperforin, AUC của digoxin (p = 0,0035) giảm 25%, C_{min} tăng 33% (p = 0,0023) và C_{max} tăng 26% (p = 0,0095) khi so với nhóm dùng giả dược.

Trong một nghiên cứu lâm sàng khác trên 8 tình nguyện viên sử dụng chiết xuất cỏ thánh John giàu hyperforin (3 lần/ngày × 300 mg/lần trong 2 tuần) và digoxin liều đơn 0,5 mg/ngày, AUC giảm 18%, hệ số đánh giá chất vận chuyển P-glycoprotein tăng 1,4 lần trong xét nghiệm Western Blot, hệ số đánh giá CYP3A4 tăng 1,5 lần (p = 0,08) trong xét nghiệm erythromycin.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi đánh giá ảnh hưởng của chiết xuất cỏ thánh John nghèo hyperforin Ze 117– thành phần của viên nén bao phim Remotiv[®] 500 lên chất vận chuyển P-glycoprotein đã được tiến hành trên 17 tình nguyện viên khỏe mạnh. Các thông số dược động học của digoxin được đánh giá trên 7 tình nguyện viên dùng Ze 117 và 10 tình nguyện viên dùng giả dược. Các tình nguyện viên được chuẩn hóa nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định nằm trong khoảng 1,0 ng/mg ± 20% và sử dụng Ze 117 hoặc giả dược trong 14 ngày. Không có sự khác biệt đáng kể về AUC của digoxin ở nhóm giả dược và nhóm dùng thuốc (p = 0,1460) sau thời gian nghiên cứu. Tỷ lệ phần trăm thay đổi giữa nồng độ digoxin đáy sau 14 ngày dùng thuốc với thời điểm ban đầu của nhóm dùng Ze 117 tương đương với nhóm dùng giả dược. Test t một chiều ở mức p= 0,05 chỉ ra rằng, trong phạm vi được xác định trước là ± 20%, Ze 117 và giả dược có

mức ảnh hưởng tương đương trên nồng độ digoxin đáy. So sánh giữa Ze 117 và giả dược không cho thấy sự khác biệt đáng kể liên quan đến những thay đổi trong AUC của digoxin.

Dữ liệu tiền lâm sàng:

Một số lượng nhỏ các nghiên cứu tiền lâm sàng đã được thực hiện với cao khô cỏ thánh John Ze 117. Trong đó, các nghiên cứu về tác dụng gây đột biến, nhiễm độc phôi và gây quái thai không cho thấy nguy cơ rủi ro ở người.

4. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Theo kiến thức khoa học hiện tại, tổng các chất chiết trong thành phần của cỏ thánh John là một phức hợp, được coi là hoạt chất. Các nghiên cứu về dược động học trên người chỉ mới được thực hiện đối với một vài hoạt chất trong phức hợp này. Hiện nay, hypericin, pseudohypericin và hyperforin được coi là các chất có tác dụng dược lý.

Ở các tình nguyện viên nam sử dụng liều 500 mg cao khô cỏ thánh John, nồng độ hypericin huyết tương tối đa là 1,3 µg/l, tương ứng với giá trị t_{max} là 7,0 giờ sau khi dùng thuốc. Thời gian bán thải của hypericin ở mức liều này là 24,6 giờ. Cho đến nay, quá trình phân bố, chuyển hóa và thải trừ của cao khô cỏ thánh John chưa được nghiên cứu đầy đủ, vì các chất có tác dụng dược lý trong cao khô cỏ thánh John vẫn chưa được xác định chắc chắn.

5. CHỈ ĐỊNH

Điều trị trong các trường hợp: trầm uất, rối loạn tâm trạng, bồn chồn, lo lắng, căng thẳng bao gồm các rối loạn giấc ngủ liên quan (khó ngủ, hay tỉnh giấc).

6. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng:

- *Người lớn và thanh thiếu niên trên 12 tuổi:* 1 viên/ 1 ngày

- *Trẻ em trên 6 tuổi và thanh thiếu niên dưới 12 tuổi:* chỉ sử dụng thuốc cho đối tượng này khi có sự chỉ định của bác sỹ. Liều dùng khuyến cáo là một nửa liều người lớn. Tuy nhiên, viên nén bao phim Remotiv[®] 500 không phù hợp cho việc chia liều này.

Hiệu quả điều trị của Remotiv[®] 500 thường đạt được sau ít nhất 2 tuần. Thời gian điều trị thông thường từ 4-6 tuần. Chỉ điều trị kéo dài hơn khi có sự giám sát của cán bộ y tế.

- *Đối với bệnh nhân suy gan và suy thận:* chưa có thử nghiệm lâm sàng lên các đối tượng bệnh nhân này. Vì vậy, chỉ nên điều trị bằng Remotiv[®] 500 cho bệnh nhân suy gan và suy thận dưới sự giám sát của cán bộ y tế.

Cách dùng:

Uống thuốc vào buổi sáng hoặc buổi tối. Nên uống thuốc cùng với nước trong hoặc sau bữa ăn. Nuốt viên thuốc cùng với một ít nước, không nhai hoặc nghiền nát viên

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Người có tiền sử quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc.
- Người mẫn cảm với ánh sáng.
- Trẻ em dưới 6 tuổi.

Remotiv[®] 500 không được dùng đồng thời với các thuốc sau:

- Một số thuốc ức chế miễn dịch (ví dụ: cyclosporin, tacrolimus hoặc sirolimus)

- Thuốc kháng virus HIV, chống retrovirus nhóm ức chế sao chép ngược không nucleosid (ví dụ: nevirapin) và chất ức chế proteinase (ví dụ: indinavir)
- Một số thuốc gây độc tế bào (cytostatics- thuốc ức chế sinh trưởng và phân chia tế bào, ví dụ: imatinib, irinotecan)
- Thuốc chống đông máu đường uống nhóm coumarin.
- Digoxin
- Thuốc tránh thai nội tiết tố
- Methadon
- Thuốc chống trầm cảm và các thuốc có ảnh hưởng đến serotonin khác.
- Một số loại thuốc khác như: thuốc chống co giật, thuốc hạ lipid, theophyllin, các hormon steroid, midazolam

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bên cạnh các thuốc chống chỉ định được mô tả ở trên, Remotiv[®] 500 chỉ nên được sử dụng với một số loại thuốc khác (thường là thuốc kê đơn) khi được đánh giá nguy cơ, do tương tác đã biết với một số nhóm thuốc.

Tuy nhiên, nguy cơ xuất hiện loại tương tác này là thấp đối với Remotiv[®] 500, có thể do hàm lượng hyperforin đã được giảm. Nếu bắt buộc phải phối hợp với các thuốc khác, thận trọng khi bắt đầu và kết thúc điều trị, cũng như tiến hành hiệu chỉnh liều Remotiv[®] 500 nếu cần trong khi điều trị.

Các biện pháp an toàn

Do nguy cơ tương tác nghiêm trọng với các thuốc được sử dụng trước hoặc trong khi phẫu thuật, nên ngừng sử dụng thuốc Remotiv[®] 500 ít nhất 5 ngày trước khi phẫu thuật và chỉ bắt đầu lại sau khi tham khảo ý kiến bác sĩ.

Rất hiếm khi và đặc biệt ở những người có làn da trắng, những phản ứng không mong muốn của da (giống như bị cháy nắng) hoặc mắt có thể xảy ra sau khi uống Remotiv[®] 500 và tiếp xúc với ánh sáng mặt trời. Nếu triệu chứng xảy ra, phải ngừng điều trị. Trong thời gian điều trị với Remotiv[®] 500, nên hạn chế để da và mắt tiếp xúc với ánh sáng mặt trời.

Thận trọng khi phối hợp các chế phẩm chứa chiết xuất cỏ thánh John với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin hoặc các thuốc ảnh hưởng đến serotonin vì tác dụng phụ (hội chứng serotonin) có thể xảy ra.

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

Không có dữ liệu lâm sàng về sử dụng thuốc trong thai kỳ. Một số ít thí nghiệm trên động vật không cho thấy bất kỳ độc tính trực tiếp hoặc gián tiếp nào có ảnh hưởng đến thai kỳ, sự phát triển của phôi thai và thai nhi và/hoặc sự phát triển ở trẻ sau sinh. Nguy cơ tiềm ẩn cho người chưa được biết. Người ta cũng không biết liệu các thành phần của Remotiv[®] 500 có truyền vào sữa mẹ hay không. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng Remotiv[®] 500 cho phụ nữ có thai và cho con bú.

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

Handwritten signature: NVA

Nghiên cứu trên 19 tình nguyện viên khỏe mạnh không cho thấy Remotiv® 500 có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, nguy cơ gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc trong khi sử dụng Remotiv® 500 có thể xảy ra do tình trạng bệnh lý ban đầu của bệnh nhân liên quan đến chỉ định của Remotiv® 500 cũng như các tác dụng phụ đã được mô tả trong mục “*Tác dụng không mong muốn của thuốc*”.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác dược động học:

Đã có dữ liệu báo cáo về tương tác gây cảm ứng của chiết xuất cỏ thánh John trên hệ CYPP450 (đặc biệt là CYP3A4) cũng như các protein vận chuyển (P-glycoprotein, ví dụ như digoxin). Tương tác này có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương và hiệu quả điều trị của một số thuốc điều trị kết hợp cũng như dẫn đến một số hậu quả trầm trọng - đặc biệt đối với các thuốc có cửa sổ điều trị hẹp.

Do đó, nồng độ trong huyết tương và hiệu quả điều trị của các thuốc có nguy cơ tương tác - đặc biệt là những thuốc có cửa sổ điều trị hẹp cần được theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu và kết thúc điều trị, cũng như trong các trường hợp thay đổi chế độ liều của chế phẩm chứa chiết xuất cỏ thánh John.

Ngược lại, việc ngưng sử dụng đột ngột các chế phẩm chứa chiết xuất cỏ thánh John có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc phối hợp, gây tăng độc tính của các thuốc này.

Trong trường hợp vô tình sử dụng các chế phẩm chứa chiết xuất cỏ thánh John cùng với các thuốc có nguy cơ tương tác, nguyên tắc chung là giảm liều từ từ các chế phẩm chứa chiết xuất cỏ thánh John.

Các tương tác nêu trên thường xảy ra, đặc biệt với các nhóm thuốc sau đây:

- *Tương tác chống chỉ định:*

+ *Một số loại thuốc ức chế hệ thống miễn dịch (cyclosporin, tacrolimus hoặc sirolimus).*

Chống chỉ định các chế phẩm chứa cỏ thánh John trên bệnh nhân có hệ miễn dịch bị ức chế do sử dụng cyclosporin, tacrolimus hoặc sirolimus. Dùng đồng thời các thuốc này có thể gây sụt giảm nhanh chóng và rõ rệt nồng độ thuốc trong huyết tương và mất tác dụng ức chế miễn dịch với hậu quả nghiêm trọng (thải loại cấy ghép).

+ *Một số thuốc kháng virus ức chế men sao chép ngược không nucleosid và ức chế proteinase.*

Chống chỉ định các chế phẩm chứa cỏ thánh John trên bệnh nhân đang điều trị với các thuốc ức chế men sao chép ngược không nucleosid (ví dụ: nevirapin) và thuốc ức chế proteinase (ví dụ: indinavir). Một nghiên cứu trên các tình nguyện viên sử dụng chế phẩm chứa cỏ thánh John chuẩn hóa trong 2 tuần cho thấy nồng độ indinavir trong huyết tương giảm đáng kể. Như vậy, chiết xuất cỏ thánh John cũng có thể gây giảm nồng độ trong huyết tương và ức chế tác dụng của các thuốc ức chế protease khác (các thuốc có quá trình chuyển hóa bước đầu phụ thuộc CYP3A4).

+ *Một số loại thuốc ức chế sinh trưởng và phân chia tế bào (ví dụ như imatinib, irinotecan)*

Imatinib: Chống chỉ định điều trị phối hợp imatinib với chế phẩm chứa cỏ thánh John. Trong một nghiên cứu tương tác thuốc trên các tình nguyện viên uống cỏ thánh John trong 2 tuần, các thông số dược động học của imatinib thay đổi như sau: AUC giảm 32%, thời gian bán thải giảm từ 12,8 giờ xuống 9,0 giờ, nồng độ Cmax giảm 18% và độ thanh thải tăng 43%. Những thay đổi này có ý nghĩa thống kê và đã được xác nhận trong một số nghiên cứu khác.

Irinotecan: Chống chỉ định điều trị phối hợp irinotecan với chế phẩm chứa cỏ thánh John. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mở, thiết kế bắt chéo ở 5 bệnh nhân ung thư được điều trị bằng irinotecan hoặc irinotecan với cỏ thánh John trong 18 ngày. Với điều trị phối hợp, AUC của chất chuyển hóa irinotecan SN-38 đã giảm 42% so với nhóm chỉ sử dụng irinotecan.

Tương tác giữa cao khô cỏ thánh John với các thuốc ức chế sinh trưởng và phân chia tế bào chuyển hóa qua hệ enzym CYP và P-glycoprotein khác cũng có thể xảy ra.

+ *Các thuốc chống đông máu nhóm coumarin (ví dụ: acenocoumarol, phenprocoumon, warfarin).*

Không nên sử dụng các chế phẩm chứa cỏ thánh John ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông đường uống do ức chế tác dụng chống đông của các thuốc này (nguy cơ gây thuyên tắc huyết khối)

+ *Digoxin*

Sử dụng đồng thời các chế phẩm chứa cỏ thánh John với digoxin dẫn đến giảm đáng kể nồng độ digoxin huyết tương (khoảng 20-25%). Do đó, không nên sử dụng đồng thời các chế phẩm chứa cỏ thánh John với digoxin.

+ *Thuốc tránh thai nội tiết tố:*

Cỏ thánh John có thể làm giảm hiệu lực của các biện pháp tránh thai nội tiết tố (ví dụ: chế phẩm dùng đường uống, tiêm, que cấy dưới da, hệ trị liệu qua da hoặc dụng cụ tránh thai và các dạng sử dụng trong âm đạo khác giải phóng nội tiết tố). Trên thế giới, đã có báo cáo về một số trường hợp chảy máu tạm thời khi phối hợp cỏ thánh John với các viên tránh thai đường uống liều thấp (hàm lượng ethinylestradiol 30 microgam hoặc thấp hơn). Một vài trường hợp đơn lẻ mang thai ngoài ý muốn cũng đã được báo cáo khi sử dụng biện pháp tránh thai nội tiết tố đồng thời với cỏ thánh John.

+ *Methadon:*

Các chế phẩm chứa cỏ thánh John có thể dẫn đến giảm rõ rệt hiệu quả và nồng độ methadon trong huyết tương. Trong 4 tình nguyện viên đang điều trị duy trì bằng methadon, tỷ lệ trung bình liều dùng/nồng độ huyết tương của methadon giảm 47% khi phối hợp.

+ *Theophyllin*

Theophyllin được chuyển hóa qua CYP1A2. Nguy cơ cảm ứng CYP1A2 bởi Remotiv® 500 chưa được nghiên cứu. Các nghiên cứu với các chiết xuất cỏ thánh John khác không cho thấy tác động đáng kể về mặt lâm sàng đối với quá trình chuyển hóa của theophyllin.

+ *Thuốc chống động kinh*

Carbamazepin không cho thấy tương tác với chiết xuất cỏ thánh John. Không có dữ liệu liên quan đến tương tác của chiết xuất cỏ thánh John với các thuốc chống co giật khác. Liên quan đến

NVA2

quá trình chuyển hóa, các thuốc chống co giật sau đây nên được dùng thận trọng cùng với Remotiv® 500: phenytoin, mephenytoin, phenobarbital, primidon, mesuximid.

+ *Các thuốc khác:*

Không thể loại trừ rằng các chế phẩm chứa cỏ thánh John cũng ảnh hưởng đến chuyển hóa của các thuốc khác, ví dụ như một số thuốc hạ lipid (thuốc ức chế men khử HMG-CoA, như simvastatin, không bao gồm pravastatin), midazolam và hormon steroid dùng đường uống/tiêm. Do đó, thận trọng khi phối hợp cỏ thánh John với thuốc chứa các hoạt chất này.

Tương tác dược lực học:

- *Thuốc chống trầm cảm và các thuốc có ảnh hưởng đến serotonin khác (như buspiron, amitriptilin, nortriptilin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin, các triptan, nefazodon, duloxetine, venlafaxin, L-tryptophan, liti, tramadol, linezolid và các thuốc khác).*

Chế phẩm chứa cỏ thánh John nên được sử dụng một cách thận trọng kèm theo giám sát y tế chặt chẽ khi phối hợp với các chất ức chế hấp thu serotonin hoặc các loại thuốc có ảnh hưởng đến serotonin khác. Rất hiếm gặp tác dụng không mong muốn (hội chứng serotonin) với các rối loạn hệ thần kinh thực vật (như ra mồ hôi, nhịp tim nhanh, tiêu chảy, sốt), tâm thần (như kích động, mất phương hướng) và thay đổi vận động (như run, rung giật cơ) khi kết hợp cỏ thánh John với các chất ức chế hấp thu serotonin hoặc các chất ức chế hấp thu serotonin khác.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Những tác dụng bất lợi đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và được xếp loại theo tần suất sau đây: 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 ($< 1/10,000$); không rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: nhức đầu, đồ mồ hôi

Ít gặp: chóng mặt

Rối loạn tâm thần:

Không phổ biến: bồn chồn

Rối loạn chung:

Thường gặp: suy nhược

Không phổ biến: mệt mỏi

Hệ tiêu hóa:

Thường gặp: rối loạn tiêu hóa

Rối loạn da và mô dưới da và rối loạn mắt:

Ít gặp: phản ứng dị ứng của da

Hiếm gặp: tăng nhạy cảm ánh sáng

Rối loạn mắt:

Trong tài liệu y văn, đã ghi nhận các tác dụng phụ trên mắt có liên quan đến việc sử dụng các chế phẩm chứa chiết xuất cỏ thánh John khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời.

Trong trường hợp xảy ra phản ứng không mong muốn trên da và mắt, phải ngừng sử dụng Remotiv® 500 và thông báo cho bác sĩ.

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Cho đến nay, chỉ có một trường hợp quá liều đã được báo cáo với biểu hiện co giật, lú lẫn. Sử dụng mức liều quá cao có thể làm tăng mức độ của các tác dụng không mong muốn. Ngoài ra, quá liều có thể gây tăng mức độ nhạy cảm với ánh sáng. Trong trường hợp này, nên tránh để da và mắt tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc các nguồn bức xạ UV khác (như nhà tắm nắng) trong khoảng 1-2 tuần.

14. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Không có.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản trong hộp, dưới 30°C.

17. HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn nhà sản xuất

19. TÊN, ĐỊA CHỈ, BIỂU TƯỢNG (NẾU CÓ) CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Max Zeller Söhne AG

Địa chỉ: Seeblickstrasse 4, 8590 Romanshorn, Switzerland, Thụy Sĩ

20. PHÂN PHỐI BỞI:

Công ty cổ phần Tập đoàn Dược phẩm và Thương mại Sohaco

Số 5 Láng Hạ, phường Thành Công, quận Ba Đình, thành phố Hà Nội, Việt Nam.

Website: sohacogroup.com.vn, Email: contact@sohacogroup.com.vn

Tel: (024) 6664 4567, Fax: (024) 6664 6226



TL. CỤC TRƯỞNG
KT. TRƯỞNG PHÒNG ĐĂNG KÝ THUỐC
PHÓ TRƯỞNG PHÒNG
Lê Xuân Hoàng

