

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền

ATINITRO 5 mg/ml

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

THÀNH PHẦN

Hoạt chất

Mỗi 1 ml dung dịch chứa 5 mg Nitroglycerin (dưới dạng Nitroglycerin 5% trong Propylen glycol).

Mỗi ống 5 ml dung dịch chứa 25 mg Nitroglycerin (dưới dạng Nitroglycerin 5% trong Propylen glycol).

Mỗi ống 10 ml dung dịch chứa 50 mg Nitroglycerin (dưới dạng Nitroglycerin 5% trong Propylen glycol).

Tá dược: Vừa đủ.

(Ethanol 96%, propylen glycol, acid hydrocloric, natri hydroxyd, nước cất pha tiêm).

DẠNG BẢO CHẾ: Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền.

Mô tả sản phẩm: Dung dịch trong suốt, không màu hoặc màu vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Nitroglycerin được chỉ định trong các trường hợp sau:

Sử dụng trong phẫu thuật

- Kiểm soát nhanh chứng tăng huyết áp trong phẫu thuật tim.
- Giảm huyết áp và duy trì tình trạng hạ huyết áp có kiểm soát trong quá trình phẫu thuật.
- Kiểm soát thiếu máu cơ tim trong và sau phẫu thuật tim mạch.

Suy tim sung huyết không đáp ứng

Nitroglycerin có thể được sử dụng để điều trị suy tim sung huyết không đáp ứng thứ phát sau nhồi máu cơ tim cấp tính.

Đau thắt ngực không ổn định

Nitroglycerin có thể được sử dụng để điều trị đau thắt ngực không ổn định trong trường hợp khó điều trị bằng thuốc chẹn beta và nitrat ngậm dưới lưỡi.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều nitroglycerin nên được điều chỉnh để đáp ứng theo từng bệnh nhân.

Người lớn

Với liều khuyến cáo là 10 - 200 µg/phút nhưng lên đến 400 µg/phút có thể cần thiết trong một số thủ tục phẫu thuật.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của nitroglycerin ở trẻ em chưa được thuyết lập.



Người cao tuổi

Chưa thấy bằng chứng cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Suy gan/thận

Điều chỉnh liều bổ sung ở bệnh nhân suy gan nặng hoặc suy thận nặng có thể cần thiết và cần theo dõi thêm.

Sử dụng trong phẫu thuật

Trong phẫu thuật, liều khởi đầu khuyến cáo là 25 µg/phút để kiểm soát tăng huyết áp, hoặc để hạ huyết áp. Liều này có thể được tăng lên bằng cách gia tăng thêm 25 µg/phút cách 5 phút/1 lần đến khi huyết áp ổn định. Liều thường dùng 10 - 200 µg/phút trong khi phẫu thuật, mặc dù liều lên đến 400 µg/phút có thể dùng trong một số thủ tục phẫu thuật.

Có thể bắt đầu điều trị thiếu máu cục bộ cơ tim chu phẫu với liều 15 - 20 µg/phút, sau đó tăng thêm 10 - 15 µg/phút cho đến khi đạt được hiệu quả cần thiết.

Suy tim sung huyết không đáp ứng

Liều khởi đầu khuyến cáo là 20 - 25 µg/phút. Liều này có thể được giảm đến 10 µg/phút, hoặc có thể được tăng lên bằng cách gia tăng thêm 20 - 25 µg/phút, cách 15 - 30 phút/1 lần cho đến khi đạt hiệu quả cần thiết.

Đau thắt ngực không ổn định

Liều khởi đầu đề nghị là 10 µg/phút. Liều này có thể được tăng lên bằng cách gia tăng thêm 10 µg/phút, cách khoảng 30 phút/1 lần, tùy theo đáp ứng của bệnh nhân.

Cách dùng

Thuốc dùng đường truyền tĩnh mạch (sau khi pha loãng), không được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch. Không được tiêm nhanh thuốc.

Hướng dẫn pha loãng dung dịch tiêm truyền

Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền Atinitro 5 mg/ml là dung dịch thuốc nồng độ cao, phải được pha loãng đến nồng độ pha loãng cuối 100 - 400 µg/ml trước khi truyền tĩnh mạch.

Các dung dịch tiêm truyền tương thích gồm: Natri clorid 0,9%, dextrose 5%. Không được sử dụng các dung môi pha loãng khác.

Chỉ pha loãng dung dịch tiêm truyền trong chai thủy tinh hoặc túi dịch truyền chất liệu polyethylen (PE).

Để thu được dung dịch tiêm truyền nitroglycerin ở nồng độ 100 µg/ml:

- Ống 5 ml: Thêm 5 ml (chứa 25 mg nitroglycerin) vào 225 ml dung dịch truyền để có thể tích cuối cùng là 250 ml.
- Ống 10 ml: Thêm 10 ml (chứa 50 mg nitroglycerin) vào 490 ml dung dịch truyền để có thể tích cuối cùng là 500 ml.

Liều 100 µg/phút có thể đạt được bằng cách cho dùng 60 ml dịch truyền mỗi giờ (tương đương 20 giọt tiêu chuẩn mỗi phút). Với tốc độ nhỏ giọt này, 500 ml dung dịch tiêm truyền sau khi pha loãng như trên cung cấp đủ dung dịch cho thời gian tiêm truyền là 8 giờ 20 phút.

Chỉ sử dụng dung dịch trong suốt, không có phần tử lạ có thể nhìn thấy bằng mắt thường. Dung dịch thuốc chỉ sử dụng 1 lần, bỏ phần còn thừa sau khi sử dụng.

Trong khi dùng nitroglycerin, nên theo dõi chặt chẽ huyết động học của bệnh nhân.

Để biết chi tiết đầy đủ, tham khảo bảng liều sau đây:

Tốc độ truyền (ml/giờ)	Liều ($\mu\text{g/phút}$) theo nồng độ dung dịch tiêm truyền			
	100 $\mu\text{g/ml}$	200 $\mu\text{g/ml}$	300 $\mu\text{g/ml}$	400 $\mu\text{g/ml}$
	(1 x ống 10 ml trong 500 ml)	(2 x ống 10 ml trong 500 ml)	(3 ống x 10 ml trong 500 ml)	(4 ống x 10 ml trong 500 ml)
	(2 x ống 5 ml trong 500 ml)	(4 x 5 ml ống trong 500 ml)	(6 x 5 ml ống trong 500 ml)	(8 x 5 ml ống trong 500 ml)
6	10	20	30	40
12	20	40	60	80
18	30	60	90	120
24	40	80	120	160
30	50	100	150	200
36	60	120	180	240
42	70	140	210	280
48	80	160	240	320
54	90	180	270	360
60	100	200	300	400
66	110	220	330	440
72	120	240	360	480
78	130	260	390	520
84	140	280	420	560
90	150	300	450	600

1 ml = 20 giọt tiêu chuẩn

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với glyceryl trinitrat và nitrat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Sốc do hạ huyết áp hoặc giảm thể tích máu không được điều trị.

Tăng áp lực nội sọ.

Viêm màng ngoài tim co thắt và chèn ép màng ngoài tim.

Thiếu máu nặng và thiếu oxy máu động mạch.

Bệnh nhân sử dụng sildenafil hoặc thuốc ức chế phosphodiesterase điều trị rối loạn cương dương hoặc tăng huyết áp động mạch phổi.

Xuất huyết não.

Đau thắt ngực do bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Sử dụng đồng thời chất kích thích guanylat cyclase (GC) hòa tan, chẳng hạn như riociguat do làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Không được tiêm nhanh thuốc.

Atinitro 5 mg/ml chứa propylen glycol có thể dẫn đến tăng thẩm thấu, tán huyết và nhiễm acid lactic. Bác sĩ điều trị có thể phải thực hiện một số xét nghiệm phụ trợ trong thời gian bệnh nhân dùng thuốc này. Nếu bệnh nhân đang có thai hay cho con bú hoặc bệnh nhân có bệnh gan hoặc bệnh thận thì không được dùng thuốc này trừ khi có khuyến cáo của bác sĩ.

Khuyến cáo không sử dụng thuốc quá 3 ngày liên tiếp.

Nitroglycerin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy dinh dưỡng, suy giáp, hạ thân nhiệt nặng hoặc suy giảm chức năng gan và/hoặc thận nghiêm trọng.

Hạ huyết áp nghiêm trọng có thể xảy ra với liều nhỏ nitroglycerin.

Chưa có bằng chứng để chứng minh sự an toàn của nitroglycerin khi tiêm vào mạch vành.

Nên thận trọng khi sử dụng Atinitro 5 mg/ml ở những bệnh nhân dễ mắc bệnh glaucom góc đóng.

Cảnh báo tá dược

Thành phần thuốc có chứa propylen glycol và ethanol. Mỗi ống 5 ml chứa 1.234 mg ethanol 96%, tương đương với 29,6 ml bia hoặc 59,2 ml rượu vang. Mỗi ống 10 ml chứa 2.468 mg ethanol 96%, tương đương với 59,2 ml bia hoặc 24,7 ml rượu vang.

Hàm lượng ethanol trong sản phẩm thuốc này cần được xem xét cẩn thận ở các nhóm bệnh nhân có thể có nguy cơ cao bị các tác dụng không mong muốn liên quan đến ethanol sau đây: phụ nữ mang thai hoặc cho con bú, bệnh nhân bị bệnh gan, bệnh nhân bị động kinh, bệnh nhân nghiện rượu. Lượng ethanol trong sản phẩm thuốc này có thể làm giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Lượng ethanol trong sản phẩm thuốc này có thể làm thay đổi tác dụng của các loại thuốc khác. Tác dụng của ethanol có thể giảm khi dùng liều thấp hơn với tốc độ truyền chậm hơn khoảng 10 - 200 µg/phút.

Dùng đồng thời với các loại thuốc có chứa propylen glycol hoặc ethanol có thể dẫn đến tích tụ ethanol và gây ra tác dụng không mong muốn, đặc biệt ở trẻ nhỏ có khả năng trao đổi chất thấp. Hàm lượng ethanol trong thuốc này có khả năng ảnh hưởng đến trẻ em và trẻ sơ sinh. Những ảnh hưởng này có thể bao gồm buồn ngủ và thay đổi hành vi. Ethanol cũng có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung và tham gia các hoạt động thể chất ở những đối tượng này.

Truyền Atinitro 5 mg/ml trong 24 giờ ở tốc độ truyền tối đa được khuyến nghị là 200 µg/phút dùng cho người lớn nặng 70 kg sẽ dẫn đến mức phơi nhiễm propylen glycol là 178,56 mg/kg/ngày. Phơi nhiễm propylen glycol ≥ 50 mg/kg/ngày có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn khác nhau do propylen glycol gây ra đã được báo cáo, chẳng hạn như rối loạn chức năng thận (hoại tử ống thận cấp tính), suy thận cấp tính và rối loạn chức năng gan. Sử dụng kéo dài các sản phẩm có chứa propylen glycol, cũng như sử dụng đồng thời với các cơ chất khác của alcol dehydrogenase (ví dụ như ethanol) làm tăng nguy cơ tích tụ và độc tính của propylen glycol, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy gan hoặc thận.

Liều propylen glycol ≥ 1 mg/kg/ngày có thể gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh, trong khi liều ≥ 50 mg/kg/ngày có thể gây ra các tác dụng không mong muốn ở trẻ dưới 5 tuổi. Chỉ nên xem xét sử dụng ≥ 50 mg/kg/ngày propylen glycol cho phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú trong từng trường hợp cụ thể. Đặc biệt là ở những bệnh nhân bị suy gan hoặc thận.

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

Phụ nữ có thai

Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng nitroglycerin trong điều trị những người mang thai còn hạn chế, nhất là vào 3 tháng đầu của thời kỳ thai nghén.

Propylen glycol chưa được chứng minh là gây độc tính sinh sản hoặc phát triển ở động vật hoặc con người, tuy nhiên, nó có thể ảnh hưởng đến thai nhi. Chỉ nên cân nhắc sử dụng ≥ 50 mg/kg/ngày propylen glycol cho phụ nữ mang thai trong từng trường hợp cụ thể.

Phụ nữ cho con bú

Sự an toàn của nitroglycerin trong thời kỳ cho con bú chưa được chứng minh và do đó quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc cần được xem xét dựa trên lợi ích của trẻ khi bú sữa mẹ so với lợi ích của việc dùng thuốc đối với người mẹ.

Propylen glycol đã không được chứng minh là gây độc tính sinh sản hoặc phát triển ở động vật hoặc con người, tuy nhiên, nó đã được tìm thấy trong sữa và có thể được hấp thụ qua đường miệng khi trẻ bú mẹ. Chỉ nên xem xét sử dụng ≥ 50 mg/kg/ngày propylen glycol cho phụ nữ đang cho con bú trong từng trường hợp cụ thể.

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

Không có sẵn thông tin liên quan đến ảnh hưởng của nitroglycerin đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc. Vì sự an toàn và các chỉ định của thuốc trên bệnh nặng, bệnh nhân không được lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Thuốc ức chế phosphodiesterase

Sildenafil và các chất ức chế phosphodiesterase khác đã biết là có tác dụng trên con đường oxyd nitric/cGMP, và đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat như nitroglycerin. Hạ huyết áp nghiêm trọng và có thể nguy hiểm có thể xảy ra. Điều này có thể đe dọa tính mạng bởi biến chứng tim mạch. Nên theo dõi chặt chẽ nếu trường hợp bệnh nhân được điều trị rối loạn cương dương hoặc tăng huyết áp động mạch phổi bằng các loại thuốc này cần một nitrat hiệu quả nhanh chóng.

Thuốc hạ huyết áp và thuốc chống trầm cảm ba vòng: Nitroglycerin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác, tác dụng hạ huyết áp và kháng cholinergic của thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Chất kích thích guanylat cyclase (GC) hòa tan: Chống chỉ định sử dụng đồng thời nitroglycerin và chất kích thích guanylat cyclase hòa tan như riociguat do tăng tác dụng hạ huyết áp.

Heparin: Sử dụng đồng thời heparin và nitroglycerin đường tĩnh mạch có thể làm mất một phần tác dụng của heparin.

Thuốc giảm đau: Nitroglycerin có thể làm chậm quá trình chuyển hóa thuốc giảm đau giống morphin.

Tương kỵ

Nitroglycerin tương kỵ với polyvinyl clorid (PVC) và sự thất thoát nitroglycerin lên đến 40% có thể xảy ra dẫn đến giảm hàm lượng hoạt chất và gây giảm tác dụng, tránh để thuốc tiếp xúc với các dụng cụ làm bằng PVC. Polyurethan cũng làm mất thành phần hoạt chất.

Không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác khi tiêm truyền.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo với các tần suất tương ứng: *Rất thường gặp* ($ADR \geq 1/10$), *thường gặp* ($1/100 \leq ADR < 1/10$), *ít gặp* ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), *hiếm gặp* ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), *rất hiếm gặp* ($ADR < 1/10.000$), *chưa biết* (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Nhóm hệ cơ quan	Tần suất	Các tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ thần kinh	<i>Rất thường gặp</i>	Đau đầu.
	<i>Thường gặp</i>	Chóng mặt (bao gồm chóng mặt tư thế), buồn ngủ.
Rối loạn mạch	<i>Thường gặp</i>	Nhịp tim nhanh.
	<i>Ít gặp</i>	Các triệu chứng đau thắt ngực tăng cường.
	<i>Chưa biết</i>	Nhịp tim chậm, đánh trống ngực.

	<i>Thường gặp</i>	Hạ huyết áp thể đứng.
Rối loạn hệ tim mạch	<i>Ít gặp</i>	Suy tuần hoàn (đôi khi kèm nhịp tim chậm và ngất).
	<i>Chưa biết</i>	Hạ huyết áp, nóng trong người.
Rối loạn tiêu hóa	<i>Ít gặp</i>	Buồn nôn, nôn.
	<i>Rất hiếm gặp</i>	Ợ nóng.
Rối loạn da và mô dưới da	<i>Ít gặp</i>	Phản ứng dị ứng da (ví dụ phát ban), viêm da tiếp xúc dị nguyên.
	<i>Chưa biết</i>	Viêm da tróc vảy, phát ban toàn thân.
Các rối loạn chung	<i>Thường gặp</i>	Suy nhược.
	<i>Ít gặp</i>	Ngứa, rát, ban đỏ và kích ứng.
Các xét nghiệm	<i>Chưa biết</i>	Nhịp tim tăng.

Phản ứng hạ huyết áp nghiêm trọng đã được báo cáo đối với nitrat hữu cơ và bao gồm buồn nôn, nôn, bồn chồn, xanh xao và đổ mồ hôi nhiều.

Trong quá trình điều trị với nitroglycerin, tình trạng thiếu oxy tạm thời có thể xảy ra do sự phân phối lại tương đối lưu lượng máu ở các vùng phế nang bị giảm thông khí. Đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành, điều này có thể dẫn đến tình trạng thiếu oxy cơ tim.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Quá liều thường dẫn đến hạ huyết áp và nhịp tim nhanh.

Nôn mửa, bồn chồn, ngất, tím tái, lạnh da, suy hô hấp, nhịp tim chậm, rối loạn tâm thần và methemoglobin huyết cũng có thể xảy ra.

Cách xử trí

Ngừng điều trị có thể dễ dàng cải thiện các triệu chứng; nếu tình trạng hạ huyết áp kéo dài, nên kê cao chân giường hoặc băng ép chân bệnh nhân và sử dụng thuốc co mạch như methoxamin hoặc phenylephrin tiêm tĩnh mạch.

Khi methemoglobin huyết xuất hiện, cần xử trí bằng tiêm dung dịch xanh methylen. Cung cấp thêm oxy và hỗ trợ hô hấp có thể được yêu cầu.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Dược lực học

Nhóm dược lý: Các chất giãn mạch dùng trong bệnh tim. Các nitrat hữu cơ.

Mã ATC: C01DA02

Glyceryl trinitrat (nitroglycerin) là một nitrat hữu cơ, có tác dụng giãn mạch. Tác dụng dược lý chính của nitroglycerin là làm giãn cơ trơn mạch máu. Cơ chế chính của nitroglycerin liên quan đến liều, sự giãn nở của cả buồng động mạch và tĩnh mạch. Sự giãn nở của các mạch hậu mao mạch, bao gồm các tĩnh mạch lớn, thúc đẩy sự tích tụ máu ngoại vi và làm giảm sự trở lại tĩnh mạch đến tim, giảm áp lực cuối tâm trương thất trái (tiền gánh).

Giãn động mạch làm giảm sức cản mạch máu toàn thân và áp lực động mạch (hậu gánh). Mức tiêu thụ hoặc nhu cầu oxy của cơ tim bị giảm do tác dụng trên cả động mạch và tĩnh mạch của nitroglycerin, và có thể đạt được tỷ lệ cung cầu thuận lợi hơn.

Liều điều trị nitroglycerin tiêm tĩnh mạch làm giảm huyết áp tâm thu, tâm trương và huyết áp động mạch trung bình. Hiệu suất tưới máu mạch vành thường được duy trì, nhưng có thể bị tổn hại nếu huyết áp giảm quá mức hoặc tăng nhịp tim làm giảm thời gian làm đầy tâm trương.

Nitroglycerin làm giảm áp lực nôm mao mạch phổi và tĩnh mạch trung tâm tăng cao, sức cản mạch máu phổi và sức cản mạch máu toàn thân. Nhịp tim thường tăng nhẹ, có lẽ là phản ứng phản xạ với sự tụt giảm huyết áp. Chỉ số tim có thể tăng, giảm hoặc không thay đổi.

Bệnh nhân bị tăng áp lực làm đầy thất trái và các giá trị sức cản mạch máu toàn thân kết hợp với chỉ số tim bị suy giảm có khả năng cải thiện chỉ số tim. Ngoài ra, khi áp lực làm đầy và chỉ số tim bình thường, chỉ số tim có thể giảm nhẹ bằng cách tiêm tĩnh mạch nitroglycerin.

Dược động học

Nitroglycerin phân bố rộng trong cơ thể, thể tích phân bố tới 200 lít ở nam giới trưởng thành. Chuyển hoá nhanh trong cơ thể thành dinitrat và mononitrat, $T_{1/2}$ chuyển hoá khoảng 1 - 4 phút. Do đó hàm lượng trong huyết tương thấp sau khi truyền tĩnh mạch.

Hàm lượng trong huyết tương khoảng 50 - 500 ng/ml, liên kết của nitroglycerin với protein huyết tương lần lượt là khoảng 60% và 30%. $T_{1/2}$ trong huyết tương của nitroglycerin khoảng 1 - 4 phút. Glyceryl mononitrat dạng chuyển hoá chủ yếu là không hoạt tính.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 ống, 10 ống, 20 ống x 5 ml

Hộp 5 ống, 10 ống, 20 ống x 10 ml.

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Atinitro 5 mg/ml phải được pha chế trong điều kiện vô trùng ngay sau khi mở nắp.

Theo quan điểm vi sinh, ống thuốc sau khi mở phải được sử dụng ngay, nếu không sử dụng ngay thì thời gian và điều kiện bảo quản là thuộc về trách nhiệm của người sử dụng.

Dung dịch sau khi pha loãng được chứng minh là ổn định về mặt vật lý và hóa học trong 24 giờ ở 2 - 8°C, tránh ánh sáng trực tiếp.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN

Lô C16, Đường Số 9, KCN Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP Hồ Chí Minh

TP. Hồ Chí Minh, ngày 01 tháng 02 năm 2023

GIÁM ĐỐC NHÀ MÁY

DS. Nguyễn Hoàng Phương Thảo