

Rx: Thuốc bán theo đơn

Hướng dẫn sử dụng thuốc cho người bệnh

ENTERLAC CAP.

(Etodolac 200 mg)

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc”

1. Tên thuốc: ENTERLAC CAP.

2. Thành phần – hàm lượng của thuốc:

Thành phần:

Dược chất: Etodolac..... 200 mg.

Tá dược: cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, povidon K-30, natri starch glycolat, vỏ nang.

Hàm lượng thuốc:

Mỗi viên nang chứa etodolac 200 mg.

3. Mô tả sản phẩm: Viên nang cứng có vỏ xanh chứa bột màu trắng.

4. Quy cách đóng gói: Hộp 5 vỉ x 10 viên nang.

5. Thuốc dùng cho bệnh gì:

Etodolac dùng giảm đau và kháng viêm ở các trường hợp viêm xương, viêm khớp, kể cả đau phần mềm sau chấn thương như viêm gân, viêm quanh khớp. Etodolac cũng được sử dụng để giảm đau trong các trường hợp đau nhẹ tới đau vừa, đau bụng kinh.

6. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng:

Cách dùng: Nuốt toàn bộ viên thuốc mà không nhai với một ly nước, tốt nhất là uống trong bữa ăn.

Liều dùng: Tác dụng không mong muốn có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng liều thấp nhất có thể trong thời gian ngắn nhất cần thiết để kiểm soát các triệu chứng.

Liều dùng cho người lớn và trẻ em trên 15 tuổi: 400 mg/ngày, chia 2 lần (1 viên vào buổi tối và 1 viên vào buổi sáng).

Trong một số trường hợp đau cấp: liều có thể tăng lên đến 600 mg/ngày, chia 3 lần (sáng, trưa, tối)

7. Khi nào không nên dùng thuốc này:

- Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với etodolac hay bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân có mẫn cảm chéo với aspirin và các thuốc kháng viêm không steroid khác. Bệnh nhân từng có dấu hiệu hen, polip mũi, phù mạch hay nổi mề đay sau khi dùng aspirin hoặc các thuốc kháng viêm không steroid khác.
- Bệnh nhân loét dạ dày tiến triển.
- Bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân suy thận nặng không được thẩm tách máu.
- Bệnh nhân đau sau phẫu thuật đặt ống thông động mạch vành.



- Phụ nữ có thai, dự định có thai, phụ nữ cho con bú.
- Trẻ em dưới 15 tuổi

8. Tác dụng không mong muốn:

Thường gặp: $ADR > 1/100$

- Hệ tiêu hóa: Khó tiêu, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, đầy hơi, tiêu chảy, ợ hơi, viêm thực quản, loét dạ dày tá tràng, xuất huyết tiêu hóa tiềm ẩn hay ồ ạt.

Ít gặp: $1/1000 < ADR < 1/100$

- Toàn thân: Khó chịu, mệt mỏi
- Quá mẫn: Phản ứng dị ứng, các phản ứng trên đường hô hấp làm bệnh hen trầm trọng hơn, gây co thắt phế quản hoặc khó thở, các rối loạn về da gồm phát ban, ngứa, nổi mề đay, ban xuất huyết, phù mạch.
- Tim mạch và mạch máu não: Phù nề, tăng huyết áp và suy tim đã được báo cáo khi sử dụng thuốc kết hợp với NSAID khác. Thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu dịch tễ học cho thấy rằng việc sử dụng một số NSAID (đặc biệt ở liều cao và trong điều trị dài hạn) có thể liên quan với tăng nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này)
- Thận: Viêm thận kẽ, hội chứng thận hư, suy thận.
- Gan: Bất thường chức năng gan, viêm gan và vàng da.
- Thần kinh và các giác quan đặc biệt: Rối loạn thị giác, viêm dây thần kinh thị giác, đau đầu, cứng cổ, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, ù tai, hoa mắt, chóng mặt và buồn ngủ.
- Huyết học: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu.
- Da: Hội chứng Stevens Johnson và nhạy cảm ánh sáng.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

- Da: Độc hoại tử biểu bì.

9. Nên tránh dùng thuốc cùng những thuốc và thực phẩm gì:

- Aspirin, các thuốc NSAID: Tránh sử dụng đồng thời hai hoặc nhiều hơn với các NSAID (như aspirin) vì điều này có thể làm tăng nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn. Sự kết hợp có thể làm tăng nguy cơ nghiêm trọng trên hệ tiêu hóa như viêm nhiễm, chảy máu, loét và thủng.
- Thuốc chống đông máu: Ở liều điều trị, các thuốc chống đông (heparin, dẫn xuất dicumarol) làm tăng nguy cơ gây xuất huyết nếu dùng đồng thời với etodolac.
- Cyclosporin, digoxin, lithi, methotrexat: Etodolac tác động lên prostaglandin ở thận nên có thể làm giảm thải trừ các thuốc này dẫn tới tăng nồng độ và tăng độc tính của các thuốc trên.
- Thuốc lợi tiểu: Etodolac làm giảm đáp ứng với các thuốc lợi tiểu.
- Thuốc ức chế enzym chuyển: Khi dùng đồng thời etodolac và thuốc ức chế enzym chuyển sẽ làm tăng nguy cơ suy thận.
- Thuốc kháng acid: Dùng đồng thời với các thuốc kháng acid không làm chậm hấp thu etodolac tuy nhiên lại làm giảm nồng độ tối đa của etodolac trong máu (15 – 20 %) nhưng không ảnh hưởng tới thời gian đạt nồng độ tối đa.

10. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc:



Handwritten signature or mark.

Thuốc này cần được sử dụng theo đơn của bác sĩ do vậy khi quên không dùng thuốc thông báo ngay với bác sĩ của bạn.

Chú ý: Không dùng gấp đôi liều để bù lại liều quên sử dụng.

- 11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào:** Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều:

Các dấu hiệu quá liều cấp tính các thuốc chống viêm không steroid thường là buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị, ngủ. Các triệu chứng này thường hồi phục khi dùng các thuốc điều trị hỗ trợ. Xuất huyết dạ dày ruột có thể xảy ra. Các triệu chứng hiểm gấp: tăng huyết áp, suy thận cấp, suy hô hấp và hôn mê.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo:

Sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ giống như trường hợp quá liều các thuốc chống viêm không steroid.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này:

Nguy cơ huyết khối tim mạch:

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

Bác sĩ cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi cần sử dụng Enterlac cap. ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Thận: Các bệnh nhân rối loạn tim mạch hay thận nhẹ và người cao tuổi cần được theo dõi vì việc sử dụng các thuốc kháng viêm không steroid có thể làm giảm chức năng thận. Nên sử dụng liều thấp nhất có thể và theo dõi chức năng thận thường xuyên.

Nên ngừng thuốc nếu chức năng gan bất thường hoặc xấu đi, các dấu hiệu lâm sàng hoặc triệu chứng bệnh gan tiến triển hoặc khi có các biểu hiện khác xuất hiện. Viêm gan có thể xảy ra mà không có triệu chứng báo trước.

Huyết học: Có thể xảy ra hiện tượng ức chế kết tập tiểu cầu nhưng có thể hồi phục.

Sử dụng cho phụ nữ mang thai:

Thuốc chống chỉ định cho đối tượng phụ nữ mang thai.

Sử dụng cho phụ nữ cho con bú:

Thuốc chống chỉ định cho đối tượng phụ nữ cho con bú.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Etodolac có thể gây rối loạn thị giác, viêm dây thần kinh thị giác, đau đầu, ảo giác, ù tai, hoa mắt, chóng mặt và buồn ngủ. Do vậy cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

15. Khi nào cần tham vấn ý kiến bác sĩ, dược sĩ:



Handwritten signature or mark.

Tham vấn bác sỹ nếu gặp phải tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

“ Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ”

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Cơ sở sản xuất:

Mother's Pharmaceutical Co., Ltd.

18, Gongdan 6-ro 24-gil, Jillyang- eup, Gyeongsan-si, Gyeongsangbuk-do, Hàn Quốc.

18. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:



17A2

Rx: Thuốc bán theo đơn

Hướng dẫn sử dụng thuốc cho cán bộ y tế

ENTERLAC CAP.

(Etodolac 200 mg)

1. Tên thuốc: ENTERLAC CAP.

2. Thành phần cấu tạo của thuốc:

Hoạt chất: Etodolac 200 mg.

Tá dược: cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, povidon K-30, natri starch glycolat, vỏ nang.

3. Dạng bào chế: Viên nang cứng.

4. Các đặc tính dược lực học – dược động học:

Các đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm không steroid.

Mã ATC: M01AB08

Etodolac là một thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm không steroid (NSAID). Etodolac có 2 đồng phân racemic, trong đó dạng S là dạng có hoạt tính.

Etodolac là thuốc ức chế chọn lọc trên COX-2, đây là enzym xúc tác tạo thành các tiền chất của prostaglandin.

Cơ chế hạ sốt: Prostaglandin gây sốt do làm tăng quá trình tạo nhiệt và giảm quá trình thải nhiệt, etodolac ức chế tổng hợp prostaglandin nên có tác dụng hạ sốt.

Cơ chế giảm đau: Thuốc ức chế tổng hợp PG E_{2a} nên làm giảm tính nhạy cảm của các thụ thể đau với các chất gây đau của phản ứng viêm như histamin, bradykinin.

Cơ chế chống viêm: Thuốc ức chế chọn lọc trên COX-2, làm giảm tổng hợp PGE₂ và F1a là những chất trung gian hóa học của phản ứng viêm. COX2 hầu như không có mặt ở các tổ chức bình thường mà được tạo ra do cảm ứng, chủ yếu tại các tổ chức viêm.

Các đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Etodolac hấp thu tốt, sinh khả dụng tương đối đạt khoảng 100% khi dùng dạng viên nang cũng như dạng dung dịch. Etodolac không bị chuyển hóa bước một ở gan. Nồng độ tối đa trong máu sau khi uống 1 liều 200 đến 600 mg là $14 \pm 4 \mu\text{g/ml}$ và $37 \pm 9 \mu\text{g/mL}$, sau 80 ± 30 phút. Liều dùng tỷ lệ thuận với diện tích dưới đường cong cho tới liều 600 mg/12 giờ. Nồng độ tối đa của thuốc trong máu tỷ lệ với liều dùng (liều tối đa 400 mg/12 giờ). Tuy nhiên với liều 600 mg thì nồng độ tối đa chỉ cao hơn so nồng độ tối đa khi dùng liều bình thường khoảng 20%. Thức ăn không làm chậm hấp thu thuốc, thuốc có thể được dùng cùng hoặc sau bữa ăn.

Phân bố:

Thể tích phân bố biểu kiến trung bình của etodolac vào khoảng 390 ml/kg, 99% etodolac liên kết với protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Lượng etodolac ở dạng tự do trong máu dưới 1% và phụ thuộc liều sử dụng. Chưa xác định etodolac có bài tiết qua sữa mẹ hay



không. Tuy nhiên dựa theo các tính chất hóa lý thì rất nhiều khả năng thuốc vào được sữa mẹ.

Chuyển hóa:

Etodolac chuyển hóa chủ yếu qua gan. Tuy nhiên vai trò chuyên biệt của hệ cytochrom P450 trong chuyển hóa etodolac vẫn chưa xác định. Nhiều chất chuyển hóa của etodolac được tìm thấy trong nước tiểu và máu. Một số chất chuyển hóa vẫn chưa xác định được. 10% chất chuyển hóa của etodolac ở dạng hydroxylat. Khi dùng thuốc lâu dài, dạng chuyển hóa hydroxylat-etodolac không tích lũy trong máu ở người có chức năng thận bình thường. Ở người suy thận chưa có nghiên cứu về sự tích lũy hydroxylat-etodolac. Hydroxylat-etodolac tiếp tục chuyển hóa dưới dạng glucoronat, đào thải qua nước tiểu và qua phân.

Thải trừ:

Mức độ đào thải trung bình của etodolac sau khi uống là 49 ($\pm$ 16) mL/giờ/kg. Mặc dù etodolac chuyển hóa chủ yếu qua thận, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận nhẹ đến trung bình. Thời gian bán thải của etodolac là 6,4 giờ.

5. **Quy cách đóng gói:** Hộp 5 vỉ x 10 viên nang.

6. **Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định:**

Chỉ định:

Etodolac dùng giảm đau và kháng viêm ở các trường hợp viêm xương, viêm khớp, kể cả đau phần mềm sau chấn thương như viêm gân, viêm quanh khớp. Etodolac cũng được sử dụng để giảm đau trong các trường hợp đau nhẹ tới đau vừa, đau bụng kinh.

Liều lượng và cách dùng:

Cách dùng: Nuốt toàn bộ viên thuốc mà không nhai với một ly nước, tốt nhất là uống trong bữa ăn.

Liều dùng: Tác dụng không mong muốn có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng liều thấp nhất có thể trong thời gian ngắn nhất cần thiết để kiểm soát các triệu chứng.

Liều dùng cho người lớn và trẻ em trên 15 tuổi: 400 mg/ngày, chia 2 lần (1 viên vào buổi tối và 1 viên vào buổi sáng).

Trong một số trường hợp đau cấp: liều có thể tăng lên đến 600 mg/ngày, chia 3 lần (sáng, trưa, tối)

Chống chỉ định:

- Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với etodolac hay bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân có mẫn cảm chéo với aspirin và các thuốc kháng viêm không steroid khác. Bệnh nhân từng có dấu hiệu hen, polip mũi, phù mạch hay nổi mề đay sau khi dùng aspirin hoặc các thuốc kháng viêm không steroid khác.
- Bệnh nhân loét dạ dày tiến triển.
- Bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân suy thận nặng không được thẩm tách máu.
- Bệnh nhân đau sau phẫu thuật đặt ống thông động mạch vành.
- Phụ nữ có thai, dự định có thai, phụ nữ cho con bú.
- Trẻ em dưới 15 tuổi.

7. **Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc:**



Nguy cơ huyết khối tim mạch:

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

Bác sĩ cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi cần sử dụng Enterlac cap. ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Thận: Các bệnh nhân rối loạn tim mạch hay thận nhẹ và người cao tuổi cần được theo dõi vì việc sử dụng các thuốc kháng viêm không steroid có thể làm giảm chức năng thận. Nên sử dụng liều thấp nhất có thể và theo dõi chức năng thận thường xuyên.

Nên ngừng thuốc nếu chức năng gan bất thường hoặc xấu đi, các dấu hiệu lâm sàng hoặc triệu chứng bệnh gan tiến triển hoặc khi có các biểu hiện khác xuất hiện. Viêm gan có thể xảy ra mà không có triệu chứng báo trước.

Huyết học: Có thể xảy ra hiện tượng ức chế kết tập tiểu cầu nhưng có thể hồi phục.

Sử dụng cho phụ nữ mang thai:

Thuốc chống chỉ định cho đối tượng phụ nữ mang thai.

Sử dụng cho phụ nữ cho con bú:

Thuốc chống chỉ định cho đối tượng phụ nữ cho con bú.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Etodolac có thể gây rối loạn thị giác, viêm dây thần kinh thị giác, đau đầu, ảo giác, ù tai, hoa mắt, chóng mặt và buồn ngủ. Do vậy cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

8. Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

- Aspirin, các thuốc NSAID: Tránh sử dụng đồng thời hai hoặc nhiều hơn với các NSAID (như aspirin) vì điều này có thể làm tăng nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn. Sự kết hợp có thể làm tăng nguy cơ nghiêm trọng trên hệ tiêu hóa như viêm nhiễm, chảy máu, loét và thủng.
- Thuốc chống đông máu: Ở liều điều trị, các thuốc chống đông (heparin, dẫn xuất dicumarol) làm tăng nguy cơ gây xuất huyết nếu dùng đồng thời với etodolac.
- Cyclosporin, digoxin, lithi, methotrexat: Etodolac tác động lên prostaglandin ở thận nên có thể làm giảm thải trừ các thuốc này dẫn tới tăng nồng độ và tăng độc tính của các thuốc trên.
- Thuốc lợi tiểu: Etodolac làm giảm đáp ứng với các thuốc lợi tiểu.
- Thuốc ức chế enzym chuyển: Khi dùng đồng thời etodolac và thuốc ức chế enzym chuyển sẽ làm tăng nguy cơ suy thận.



- Thuốc kháng acid: Dùng đồng thời với các thuốc kháng acid không làm chậm hấp thu etodolac tuy nhiên lại làm giảm nồng độ tối đa của etodolac trong máu (15-20%) nhưng không ảnh hưởng tới thời gian đạt nồng độ tối đa.

9. Tác dụng không mong muốn:

Thường gặp: $ADR > 1/100$

- Hệ tiêu hóa: Khó tiêu, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, đầy hơi, tiêu chảy, ợ hơi, viêm thực quản, loét dạ dày tá tràng, xuất huyết tiêu hóa tiềm ẩn hay ồ ạt.

Ít gặp: $1/1000 < ADR < 1/100$

- Toàn thân: Khó chịu, mệt mỏi
- Quá mẫn: Phản ứng dị ứng, các phản ứng trên đường hô hấp làm bệnh hen trầm trọng hơn, gây co thắt phế quản hoặc khó thở, các rối loạn về da gồm phát ban, ngứa, nổi mề đay, ban xuất huyết, phù mạch.
- Tim mạch và mạch máu não: Phù nề, tăng huyết áp và suy tim đã được báo cáo khi sử dụng thuốc kết hợp với NSAID khác. Thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu dịch tễ học cho thấy rằng việc sử dụng một số NSAID (đặc biệt ở liều cao và trong điều trị dài hạn) có thể liên quan với tăng nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc).
- Thận: Viêm thận kẽ, hội chứng thận hư, suy thận.
- Gan: Bất thường chức năng gan, viêm gan và vàng da.
- Thần kinh và các giác quan đặc biệt: Rối loạn thị giác, viêm dây thần kinh thị giác, đau đầu, cứng cổ, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, ù tai, hoa mắt, chóng mặt và buồn ngủ.
- Huyết học: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu.
- Da: Hội chứng Stevens Johnson và nhạy cảm ánh sáng.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

- Da: Độc hoại tử biểu bì

10. Quá liều và cách xử trí:

Các dấu hiệu quá liều cấp tính các thuốc chống viêm không steroid thường là buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị, ngủ. Các triệu chứng này thường hồi phục khi dùng các thuốc điều trị hỗ trợ. Xuất huyết dạ dày ruột có thể xảy ra. Các triệu chứng hiếm gặp: tăng huyết áp, suy thận cấp, suy hô hấp và hôn mê.

Sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ giống như trường hợp quá liều các thuốc chống viêm không steroid.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

11. Điều kiện bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

12. Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

13. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Mother's Pharmaceutical Co., Ltd.

18, Gongdan 6-ro 24-gil, Jillyang-eup, Gyeongsan-si, Gyeongsangbuk-do, Hàn Quốc.

14. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh



DEMOFERIDON	
Label in vial	
Color:	PMS 315 BLACK
Size: 55 x 25 mm	
Software: Illustrator	
BIVID_DEMO/ 23-07-2015	Contract Nr.:



Số lô SX /
Batch no.:
HD /
Exp. date:
NSX /
Mfg. date:



Số lô SX /
Batch no.:
HD /
Exp. date:
NSX /
Mfg. date:


DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st KM NATIONAL ROAD ATHENS-LAMIA
145 68 ATHENS-GREECE
TEL:+30 210 6711602 - FAX:+30 210 8111507
e-mail: info@demo.gr



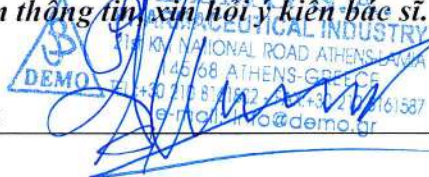
Rx Thuốc kê đơn

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

DEMOFERIDON

Deferoxamin mesilat 500 mg



THÀNH PHẦN: Mỗi lọ chứa:

Hoạt chất: Deferoxamin mesilat..... 500 mg

Tá dược: Không.

DẠNG BẢO CHẾ: Thuốc bột pha dung dịch tiêm truyền

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm chelat hóa (Mã ATC: V03AC01)

Deferoxamin tạo thành các phức hợp chủ yếu với các ion sắt hóa trị ba và nhôm hóa trị ba; phức hợp tạo thành (ferrioxamin và aluminioxamin) bền vững và không độc. Các phức hợp không được hấp thu qua đường tiêu hóa, và bất kỳ phức hợp nào được tạo thành toàn thân do sử dụng ngoài đường tiêu hóa sẽ nhanh chóng được bài tiết qua thận mà không gây ra tác hại nào. Deferoxamin thu nhận sắt dạng tự do hoặc kết hợp với ferritin và haemosiderin. Tương tự deferoxamin huy động và tạo phức hợp với nhôm liên kết ở mô. Deferoxamin không loại bỏ được sắt từ các chất chứa haemin bao gồm haemoglobin và transferrin. Vì cả ferrioxamin và aluminioxamin được bài tiết hoàn toàn, deferoxamin thúc đẩy bài tiết sắt và nhôm trong nước tiểu và trong phân, do vậy làm giảm ứ đọng sắt và nhôm bệnh lý ở mô và các cơ quan.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Deferoxamin được hấp thu nhanh chóng sau khi tiêm bắp cả liều (bolus) hoặc truyền dưới da chậm, nhưng rất kém hấp thu qua đường tiêu hóa khi niêm mạc còn nguyên vẹn. Trong khi thẩm phân màng bụng, deferoxamin được hấp thu nếu được dùng trong dung dịch thẩm phân.

Phân bố

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trong huyết tương của deferoxamin (15,5 $\mu\text{mol/L}$ (87 $\mu\text{g/mL}$)) được ghi nhận 30 phút sau khi tiêm bắp liều 10 mg/kg deferoxamin. Một giờ sau khi tiêm, nồng độ đỉnh ferrioxamin là 3,7 micro mol/L (2,3 $\mu\text{g/mL}$). Ít hơn 10% deferoxamin liên kết với protein huyết thanh *in vitro*.

Biến đổi sinh học

Bốn chất chuyển hóa của deferoxamin được phân lập từ nước tiểu những bệnh nhân bị thừa sắt. Những phản ứng biến đổi sinh học sau được xác định xảy ra với deferoxamin: transamin hóa và oxy hóa tạo ra một chất chuyển hóa acid, beta-oxy hóa cũng tạo ra một chất chuyển hóa acid, decarboxyl hóa và N-hydroxyl hóa tạo ra các chất chuyển hóa trung tính.

Thải trừ

Cả deferoxamin và ferrioxamin có sự thải trừ hai pha sau khi tiêm bắp ở những người tình nguyện khỏe mạnh; Đối với deferoxamin thời gian bán thải phân bố biểu kiến là 1 giờ và với ferrioxamin là 2,4 giờ. Thời gian bán thải cuối biểu kiến là 6 giờ đối với cả hai chất. Trong vòng 6 giờ sau khi tiêm, 22% liều dùng xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng deferoxamin và 1% dưới dạng ferrioxamin.

Các đặc tính ở bệnh nhân

Ở bệnh nhân bị chứng nhiễm sắc tố sắt, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 7,0 $\mu\text{mol/L}$ (3,9 $\mu\text{g/mL}$) do được đối với deferoxamin, và 15,7 $\mu\text{mol/L}$ (9,6 $\mu\text{g/mL}$) đối với ferrioxamin, 1 giờ sau khi tiêm bắp 10 mg/kg deferoxamin. Những bệnh nhân này đã thải trừ deferoxamin với thời gian bán thải là 5,6 giờ và thải trừ ferrioxamin với thời gian bán thải là 4,6 giờ. Sáu giờ

Handwritten signature

sau khi tiêm, 17% liều dùng được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng deferoxamin và 12% dưới dạng ferrioxamin.

Ở bệnh nhân thẩm phân để điều trị suy thận dùng 40 mg/kg deferoxamin truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ, nồng độ trong huyết tương vào cuối lần truyền là 152 $\mu\text{mol/L}$ (85,2 $\mu\text{g/mL}$) khi truyền giữa các đợt thẩm phân. Nồng độ deferoxamin trong huyết tương trong khoảng 13-27% thấp hơn khi truyền trong khi đang thẩm phân. Nồng độ của ferrioxamin trong tất cả trường hợp khoảng 7,0 $\mu\text{mol/L}$ (4,3 $\mu\text{g/mL}$); và đối với aluminoxamin là 2-3 $\mu\text{mol/L}$ (1,2-1,8 $\mu\text{g/mL}$). Sau khi ngừng truyền, nồng độ deferoxamin trong huyết tương giảm nhanh chóng với thời gian bán thải là 20 phút. Một phần nhỏ liều dùng được thải trừ với thời gian bán thải lâu hơn là 14 giờ. Nồng độ aluminoxamin trong huyết tương tiếp tục tăng đến 48 giờ sau khi truyền và đạt đến trị số khoảng 7 $\mu\text{mol/L}$ (4 $\mu\text{g/mL}$). Sau khi thẩm phân, nồng độ aluminoxamin trong huyết tương hạ xuống còn 2,2 $\mu\text{mol/L}$ (1,3 $\mu\text{g/mL}$), cho thấy phức hợp aluminoxamin có thể phân tách được.

Ở bệnh nhân bị bệnh thalassemia, truyền tĩnh mạch deferoxamin liên tục 50 mg/kg/24 giờ dẫn đến nồng độ deferoxamin trong huyết tương ở trạng thái ổn định là 7,4 $\mu\text{mol/L}$. Sự thải trừ deferoxamin khỏi huyết tương là 2 pha với thời gian bán phân bố trung bình là 0,28 giờ và thời gian bán thải cuối biểu kiến là 3,0 giờ. Hệ số thanh thải huyết tương toàn phần là 0,5 L/giờ/kg và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định ước tính là 1,35 L/kg. Nồng độ tồn lưu của chất chuyển hóa chính gắn kết với sắt khoảng 54% của nồng độ deferoxamin tồn lưu về diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC). Thời gian bán thải biểu kiến một số mũ của chất chuyển hóa là 1,3 giờ.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị thừa sắt mạn tính, ví dụ:
 - Nhiễm haemosiderin do truyền máu ở những bệnh nhân thường xuyên nhận truyền máu (chủ yếu ở bệnh nhân thalassaemia).
 - Nhiễm sắc tố sắt nguyên phát và thứ phát ở những bệnh nhân có các rối loạn đồng thời (như thiếu máu nặng, giảm protein máu, suy tim hoặc suy thận) ngăn ngừa trích máu tĩnh mạch.
- Điều trị nhiễm độc sắt cấp tính.
- Điều trị thừa nhôm ở những bệnh nhân:
 - Thẩm phân duy trì trong suy thận giai đoạn cuối khi các biện pháp phòng ngừa (như thẩm thấu ngược) thất bại,
 - Bệnh xương liên quan đến nhôm,
 - Bệnh não do thẩm phân,
 - Thiếu máu liên quan đến nhôm.
- Chẩn đoán các bệnh dự trữ sắt, thừa nhôm và các trường hợp thiếu máu.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Deferoxamin mesilat có thể được dùng đường tiêm bắp, tĩnh mạch hoặc dưới da. Khi dùng dưới da, kim tiêm không nên tiêm vào gần sát chân bì.

Thuốc thường được dùng ở dạng dung dịch 10%, bằng cách hòa tan 500 mg bột thuốc trong 5 ml nước pha tiêm.

Dung dịch deferoxamin 10% có thể được pha loãng với các dung dịch truyền thường dùng (Natri clorid 0,9%, Dextrose 5%, dung dịch hỗn hợp Natri clorid 0,9% và Dextrose 5%, Ringer's Lactat), mặc dù không nên dùng những dung dịch truyền này làm dung môi hòa tan hoạt chất khô.

Deferoxamin dạng hòa tan có thể thêm vào dung dịch thẩm phân và cho vào trong màng bụng ở những bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD) hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục định kỳ (CCPD).

Điều trị nhiễm độc sắt cấp tính

Người lớn và trẻ em:

Deferoxamin được dùng ngoài đường tiêu hóa. Deferoxamin được dùng kết hợp với các biện pháp chuẩn thường dùng trong điều trị nhiễm độc sắt cấp. Quan trọng là bắt đầu điều trị sớm ngay khi có thể.

Điều trị deferoxamin ngoài đường tiêu hóa nên được cân nhắc trong những tình huống sau:

- Tất cả những bệnh nhân về mặt triệu chứng cho thấy có nhiều hơn các triệu chứng nhẹ thoáng qua (ví dụ nhiều hơn một giai đoạn nôn hoặc đi cầu phân mềm).
- Bệnh nhân có biểu hiện ngù lịm, đau bụng đáng kể, giảm thể tích máu, hoặc nhiễm acid.
- Bệnh nhân có kết quả chụp X-quang bụng dương tính cho thấy nhiều sự cản tia X (đa số những bệnh nhân này sẽ tiến triển đến nhiễm độc sắt triệu chứng).
- Bất kỳ bệnh nhân nào có triệu chứng với nồng độ sắt huyết thanh cao hơn 300 - 350 $\mu\text{g/dL}$ bất kể khả năng kết hợp sắt toàn phần (TIBC). Có gợi ý nên cân nhắc đến biện pháp bảo tồn không điều trị deferoxamin hoặc một cách khác khi nồng độ sắt huyết thanh từ 300 - 500 $\mu\text{g/dL}$ ở những bệnh nhân không có triệu chứng, cũng như ở những bệnh nhân nôn không có máu hoặc tiêu chảy tự giới hạn mà không có triệu chứng khác.

Liều dùng và đường dùng tùy theo mức độ nặng của nhiễm độc.

Liều dùng:

Deferoxamin thường được dùng đường truyền tĩnh mạch liên tục, tốc độ truyền khuyến cáo là 15 mg/kg mỗi giờ và nên giảm tốc độ ngay khi có thể, thường sau 4 – 6 giờ, sao cho tổng liều truyền tĩnh mạch không vượt quá liều khuyến cáo 80 mg/kg trong bất kỳ thời gian 24 giờ nào.

Tuy nhiên, nếu không thể dùng đường truyền tĩnh mạch và chọn đường tiêm bắp, liều thường dùng là 2 g cho người lớn và 1 g cho trẻ em, dùng một lần duy nhất.

Quyết định ngưng sử dụng deferoxamin phải dựa vào lâm sàng. Tuy nhiên, những tiêu chuẩn sau đây được xem là yêu cầu hợp lý để ngừng điều trị. Nên tiếp tục điều trị cho đến khi tất cả những tiêu chuẩn sau được đáp ứng:

- Bệnh nhân không có dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm độc sắt toàn thân (như không còn nhiễm acid, không làm nặng thêm nhiễm độc gan).
- Tốt nhất là nồng độ sắt huyết thanh được điều chỉnh nên ở mức bình thường hoặc thấp (khi nồng độ sắt giảm xuống dưới 100 $\mu\text{g/dL}$). Xét về việc các phòng xét nghiệm không thể đo được nồng độ sắt trong huyết thanh chính xác khi đang dùng deferoxamin, có thể chấp nhận việc ngưng dùng deferoxamin khi tất cả các tiêu chuẩn khác đều đạt nếu nồng độ sắt trong huyết thanh không tăng.
- Nên chụp X-quang bụng lặp lại ở những bệnh nhân lúc đầu cho thấy có nhiều sự cản tia X để đảm bảo chúng mất đi trước khi ngừng điều trị deferoxamin bởi vì những dấu hiệu này cho thấy việc hấp thu sắt vẫn tiếp diễn.
- Nếu bệnh nhân có nước tiểu màu hồng nhạt khi khởi đầu điều trị với deferoxamin, đường như hợp lý khi màu nước tiểu trở về bình thường trước khi ngừng sử dụng deferoxamin (không có nước tiểu màu hồng nhạt không đủ để chỉ định ngừng điều trị deferoxamin).

Hiệu quả điều trị tùy thuộc vào lượng nước tiểu đủ để phức hợp sắt (ferrioxamin) được bài tiết ra khỏi cơ thể. Do đó, nếu xuất hiện thiếu niệu hoặc vô niệu, có thể cần phải thẩm phân phúc mạc hoặc thẩm phân máu để loại bỏ ferrioxamin.

Nên lưu ý rằng nồng độ sắt trong huyết thanh có thể tăng lên đột ngột khi sắt được phóng thích khỏi các mô.

Về mặt lý thuyết 100 mg deferoxamin có thể kết hợp với 8,5 mg sắt.

Thừa sắt mạn tính

Mục đích chính của điều trị ở *bệnh nhân thừa sắt không biến chứng do nhiễm độc* là nhằm đạt được cân bằng về sắt và ngăn ngừa nhiễm haemosiderin, trong khi đó ở *những bệnh nhân thừa sắt nặng* cần đạt được một cân bằng âm nhằm làm giảm từ từ dự trữ sắt tăng lên và ngăn ngừa tác hại của sắt.

Người lớn và trẻ em:

Nên bắt đầu điều trị với deferoxamin sau 10 -20 lần truyền máu, hoặc khi nồng độ ferritin huyết thanh đạt mức 1000 ng/mL, dấu hiệu cho thấy đã bão hòa transferrin. Liều dùng và cách dùng tùy vào từng bệnh nhân dựa theo mức độ thừa sắt.

Chậm tăng trưởng có thể là kết quả của thừa sắt hoặc các liều deferoxamin cao quá mức. Nếu việc chelat hóa bắt đầu trước 3 tuổi, phải theo dõi cẩn thận tốc độ tăng trưởng và liều trung bình hằng ngày không nên vượt quá 40 mg/kg. (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng*).

Liều dùng:

Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả. Liều trung bình hằng ngày có thể từ 20 – 60 mg/kg/ngày. Những bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh < 2000 ng/mL nên dùng liều khoảng 25 mg/kg/ngày, và những bệnh nhân có nồng độ ferritin từ 2000 - 3000 ng/mL nên dùng liều 35 mg/kg/ngày. Chỉ sử dụng liều cao hơn khi lợi ích mang lại cho bệnh nhân vượt trội so với nguy cơ bị các tác dụng không mong muốn.

Những bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh cao hơn có thể cần dùng liều 55 mg/kg/ngày. Không nên thường xuyên dùng liều vượt quá liều trung bình hằng ngày 50 mg/kg/ngày ngoại trừ khi cần chelat hóa rất mạnh ở bệnh nhân đã tăng trưởng hoàn toàn. Nếu nồng độ ferritin xuống dưới 1000 ng/mL, nguy cơ nhiễm độc deferoxamin tăng lên; quan trọng là theo dõi những bệnh nhân này đặc biệt cẩn thận và có thể cân nhắc giảm tổng liều hằng tuần.

Để đánh giá trị liệu chelat hóa, đầu tiên nên theo dõi hằng ngày bài tiết sắt trong nước tiểu 24 giờ. Khởi đầu với liều 500 mg hằng ngày, sau đó nên tăng liều cho đến khi bài tiết sắt được ổn định. Một khi đã thiết lập được liều thích hợp, nên đánh giá tỉ lệ bài tiết sắt trong nước tiểu cách vài tuần một lần.

Một cách khác là có thể điều chỉnh liều trung bình hằng ngày theo trị số ferritin để giữ cho chỉ số điều trị dưới 0,025 (tức là liều trung bình hằng ngày của deferoxamin (mg/kg) chia cho nồng độ ferritin huyết thanh (µg/L) dưới 0,025).

Cách dùng:

Truyền dưới da chậm bằng một bơm truyền dễ mang, trọng lượng nhẹ trong thời gian 8-12 giờ được xem là có hiệu quả và rất thuận tiện cho những bệnh nhân đi lại được, nhưng cũng có thể tăng lượng sắt bài tiết bằng cách truyền cùng liều trong thời gian 24 giờ. Bệnh nhân nên được điều trị 5-7 lần/tuần tùy thuộc vào mức độ thừa sắt. Deferoxamin không được sản xuất để tiêm cả liều (bolus) dưới da.

Do truyền dưới da có hiệu quả hơn, đường tiêm bắp chỉ được sử dụng khi không thể truyền dưới da.

Deferoxamin có thể được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch trong khi truyền máu.

Do một lượng nhỏ deferoxamin được dùng qua đường truyền tĩnh mạch trong khi truyền máu, lợi ích lâm sàng của đường dùng này hiện chưa được đánh giá.

Không nên cho dung dịch deferoxamin trực tiếp vào túi đựng máu mà có thể cho vào dây truyền máu bằng một bộ phận nối tiếp hình chữ "Y" đặt gần vị trí tiêm tĩnh mạch. Bơm của bệnh nhân nên được sử dụng để dùng deferoxamin như thường lệ. Cần cảnh báo bệnh nhân và y tá để tránh truyền nhanh, vì truyền deferoxamin cả liều (bolus) vào tĩnh mạch có thể dẫn đến đỏ bừng mặt, hạ huyết áp, trụy mạch cấp (Xem phần *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng*).

Truyền tĩnh mạch liên tục được chỉ định cho những bệnh nhân không thể tiếp tục truyền dưới da và cho những người có các vấn đề về tim thứ phát do thừa sắt. Nên đo thường xuyên lượng sắt bài tiết trong nước tiểu trong 24 giờ khi cần chelat hóa mạnh (đường tĩnh mạch), và điều chỉnh liều tương ứng. Hệ thống gắn vào tĩnh mạch có thể dùng khi thực hiện chelat hóa mạnh.

Phải cẩn thận khi rửa sạch dây truyền để tránh truyền đột ngột lượng deferoxamin còn sót lại trong khoảng không dùng của dây truyền, vì điều này có thể dẫn đến trụy mạch cấp (Xem phần *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng*).

Chẩn đoán bệnh dự trữ sắt và các trường hợp thiếu máu

Thử nghiệm deferoxamin trong trường hợp thừa sắt dựa trên nguyên tắc người bình thường không bài tiết nhiều hơn 1 mg sắt trong nước tiểu hằng ngày, và một lần tiêm bắp 500 mg deferoxamin sẽ không làm tăng lượng sắt bài tiết lên nhiều hơn 1 mg (18 µmol). Tuy nhiên, khi bị các bệnh dự trữ sắt, lượng sắt bài tiết sẽ tăng lên cao hơn 1,5 mg (27 µmol). Thử nghiệm này cho kết quả đáng tin cậy chỉ trong trường hợp chức năng thận bình thường.

Deferoxamin 500 mg được tiêm bắp. Sau đó lấy nước tiểu trong 6 giờ và xác định hàm lượng sắt.

Lượng sắt bài tiết từ 1-1,5 mg (18-27 μmol) trong thời gian 6 giờ được xem như thừa sắt; giá trị lớn hơn 1,5 mg (27 μmol) có thể xem như bệnh lý.

Điều trị thừa nhôm ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối

Bệnh nhân nên điều trị deferoxamin khi:

- Họ có triệu chứng hoặc bằng chứng suy cơ quan do thừa nhôm.
 - Họ không có triệu chứng nhưng nồng độ nhôm trong huyết thanh luôn cao hơn 60 ng/mL và liên quan tới thử nghiệm deferoxamin dương tính (xem sau đây), đặc biệt nếu sinh thiết xương cho thấy bằng chứng của bệnh xương liên quan đến nhôm.
- Phức hợp của deferoxamin với nhôm và sắt có thể thẩm tách được. Ở những bệnh nhân bị suy thận sự thải trừ có thể tăng lên do thẩm phân.

Người lớn và trẻ em:

Bệnh nhân đang thẩm phân duy trì hoặc lọc máu: 5 mg/kg một lần/ tuần. Bệnh khi thử nghiệm hậu deferoxamin nồng độ nhôm huyết thanh lên đến 300 ng/mL: Nên dùng deferoxamin truyền tĩnh mạch chậm trong 60 phút cuối của đợt thẩm phân (nhằm làm giảm mất lượng thuốc tự do trong dung dịch thẩm tách).

Bệnh nhân có thử nghiệm hậu deferoxamin với nồng độ nhôm huyết thanh cao hơn 300 ng/mL: Nên dùng deferoxamin truyền tĩnh mạch chậm 5 giờ trước đợt thẩm phân máu.

Bốn tuần sau khi hoàn thành đợt điều trị deferoxamin 3 tháng, nên thực hiện thử nghiệm truyền deferoxamin, 1 tháng sau đó thực hiện thử nghiệm thứ hai. Tăng nồng độ nhôm huyết thanh ít hơn 50 ng/mL so giá trị cơ bản đo được trong hai lần thử nghiệm truyền liên tục cho thấy không cần tiếp tục điều trị deferoxamin.

Bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD) hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục định kỳ (CCPD): dùng deferoxamin liều 5 mg/kg một lần/ tuần trước lần thẩm phân cuối cùng của ngày đó. Nên dùng đường trong màng bụng ở những bệnh nhân này. Tuy nhiên, deferoxamin cũng có thể dùng tiêm bắp, truyền tĩnh mạch chậm hoặc truyền dưới da chậm.

Chẩn đoán thừa nhôm ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối

Thử nghiệm truyền deferoxamin được khuyến cáo ở những bệnh nhân có nồng độ nhôm huyết thanh > 60 ng/mL cùng với nồng độ ferritin huyết thanh >100 ng/mL.

Ngay trước khi bắt đầu đợt thẩm phân máu, lấy mẫu máu để xác định nồng độ nhôm cơ bản trong huyết thanh.

Trong thời gian 60 phút cuối của đợt thẩm phân máu, dùng liều 5 mg/kg truyền tĩnh mạch chậm.

Khi bắt đầu đợt thẩm phân máu kế tiếp (ví dụ 44 giờ sau khi truyền deferoxamin nêu trên) lấy mẫu máu thứ hai để xác định nồng độ nhôm huyết thanh một lần nữa.

Tăng nồng độ nhôm huyết thanh trên mức cơ bản nhiều hơn 150 ng/mL được xem như thừa nhôm. Nên lưu ý rằng thử nghiệm âm tính không loại bỏ hoàn toàn khả năng thừa nhôm.

Về mặt lý thuyết 100 mg deferoxamin có thể kết hợp với 4,1 mg Al^{3+} .

Sử dụng ở người già

Nói chung, nên cẩn thận khi chọn liều cho người già, thường khởi đầu với liều thấp trong khoảng liều, có xét đến tỉ lệ cao hơn của suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim, và của các bệnh khi kèm hoặc điều trị với các thuốc khác.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Các trường hợp quá mẫn với deferoxamin mesilat trừ khi bệnh nhân có thể giải mẫn cảm được.

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG

Deferoxamin nên được dùng thận trọng ở bệnh nhân suy thận do phức hợp kim loại được bài tiết qua thận. Ở những bệnh nhân này, thẩm phân máu sẽ làm tăng thải trừ nhôm hoặc sắt được chelat hóa.

Dùng deferoxamin đơn độc có thể làm nặng thêm tình trạng suy chức năng thần kinh ở những bệnh nhân bị bệnh não liên quan đến nhôm. Sự suy giảm này (biểu hiện là các cơn động kinh)

có thể liên quan đến tăng nhanh nồng độ nhôm trong não sau đó trong tuần hoàn. Điều trị trước đó với clonazepam đã cho thấy có thể bảo vệ khỏi tình trạng suy giảm chức năng thần kinh. Điều trị thừa nhôm cũng có thể làm giảm can-xi trong huyết thanh và làm nặng thêm chứng tăng năng tuyến cận giáp.

Điều trị deferoxamin đường tĩnh mạch chỉ nên dùng dạng truyền tĩnh mạch chậm. Truyền tĩnh mạch nhanh có thể dẫn đến hạ huyết áp và sốc (ví dụ như đỏ bừng mặt, nhịp tim nhanh, trụy mạch và nổi mề đay).

Không nên dùng deferoxamin đường dưới da khi nồng độ và / hoặc liều cao hơn khuyến cáo do kích ứng tại chỗ tiêm có thể xảy ra thường xuyên hơn.

Những bệnh nhân bị thừa sắt đặc biệt nhạy cảm với tiêm. Đã có những báo cáo về việc deferoxamin thúc đẩy nhiễm trùng như *Yersinia enterocolitica* và *Y. pseudotuberculosis*. Nếu bệnh nhân bị sốt kèm theo viêm họng, đau bụng lan tỏa hoặc viêm ruột/ viêm ruột non, nên ngưng dùng deferoxamin, và điều trị bằng kháng sinh thích hợp. Điều trị với deferoxamin có thể bắt đầu lại khi đã hết nhiễm khuẩn.

Ở những bệnh nhân dùng deferoxamin điều trị thừa sắt hoặc thừa nhôm, rất hiếm trường hợp báo cáo bị nhiễm nấm mucor (nhiễm nấm nặng), một vài trường hợp tử vong. Nếu có bất kỳ triệu chứng hoặc dấu hiệu đặc trưng nào xảy ra ngưng dùng deferoxamin, thực hiện xét nghiệm về nấm và tiến hành điều trị thích hợp ngay lập tức. Bệnh nấm Mucor cũng được ghi nhận đã xảy ra ở những người không đang điều trị với deferoxamin, do đó không thiết lập được mối liên hệ nhân quả với việc dùng thuốc.

Rối loạn thị giác và thính giác cũng được báo cáo trong thời gian điều trị deferoxamin lâu dài. Đặc biệt, đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng liều cao hơn khuyến cáo hoặc ở bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh thấp. Những bệnh nhân suy chức năng thận đang thẩm phân duy trì và có nồng độ ferritin thấp có khuynh hướng bị các phản ứng có hại, các triệu chứng thị giác được ghi nhận sau khi dùng liều đơn deferoxamin. Do đó, nên thực hiện các thử nghiệm về thị giác và thính giác trước khi bắt đầu điều trị deferoxamin dài hạn hoặc mỗi 3 tháng trong thời gian điều trị. Bằng cách giữ tỉ lệ liều hằng ngày trung bình (mg/kg deferoxamin) chia cho nồng độ ferritin huyết thanh ($\mu\text{g/L}$) dưới 0,025 nguy cơ bị các bất thường về thính lực có thể giảm ở những bệnh nhân bị thalassaemia. Một đánh giá thị giác chi tiết được khuyến cáo (do thị trường, soi đáy mắt, và thử nghiệm thị giác màu sử dụng đĩa cùng màu giả và thử nghiệm màu D-15 Farnsworth, khảo sát đèn khe,).

Nếu rối loạn thị giác hoặc thính giác xảy ra, nên ngừng điều trị deferoxamin. Các rối loạn này thường có thể hồi phục được. Nếu điều trị lại với deferoxamin ở liều thấp hơn, nên theo dõi kỹ chức năng thị giác/ thính giác xét về mặt tỉ lệ nguy cơ - lợi ích.

Sử dụng liều cao deferoxamin không hợp lý ở những bệnh nhân có nồng độ ferritin thấp hoặc ở trẻ em (nhỏ hơn 3 tuổi khi bắt đầu điều trị) được cho là có liên quan đến chậm tăng trưởng; giảm liều dùng có thể phục hồi tỉ lệ tăng trưởng đến mức trước khi điều trị ở một vài trường hợp. Kiểm tra khối lượng và chiều cao mỗi 3 tháng được khuyến cáo ở trẻ em.

Chậm tăng trưởng nếu liên quan đến dùng liều cao deferoxamin phải được phân biệt với chậm tăng trưởng do thừa sắt. Chậm tăng trưởng do deferoxamin hiếm khi xảy ra nếu liều dùng được giữ thấp hơn 40 mg/kg; nếu chậm tăng trưởng do liều dùng cao hơn giá trị trên, sau đó giảm liều có thể trở về tốc độ tăng trưởng bình thường, tuy nhiên không đạt được chiều cao mong muốn.

Hội chứng suy hô hấp cấp được mô tả sau khi điều trị liều cao deferoxamin truyền tĩnh mạch ở những bệnh nhân bị nhiễm độc sắt cấp và cũng xảy ra ở những bệnh nhân bị Thalassaemia (xem mục *Tác dụng không mong muốn*). Do đó không nên sử dụng liều cao hơn liều khuyến cáo hàng ngày.

Nên lưu ý rằng deferoxamin sẽ ảnh hưởng đến nồng độ nhôm và có thể cần điều chỉnh liều erythropoietin nếu dùng chung.

Ở những bệnh nhân thừa sắt mạn tính nặng, suy chức năng tim đã được báo cáo sau khi điều trị đồng thời deferoxamin và liều cao vitamin C (lớn hơn 500 mg/ngày ở người lớn). Rối loạn chức năng tim được phục hồi khi ngừng dùng vitamin C. Nên áp dụng các thận trọng sau đây khi dùng đồng thời vitamin C và deferoxamin:

- Không nên bổ sung vitamin C cho bệnh nhân bị suy tim.
- Chỉ bắt đầu bổ sung vitamin C sau khi khởi đầu điều trị đều đặn với deferoxamin 1 tháng.
- Chỉ dùng vitamin C khi bệnh nhân đang dùng đều đặn deferoxamin, tốt nhất là dùng ngay sau khi cố định xong bơm truyền.
- Không được vượt quá liều hằng ngày 200 mg vitamin C ở người lớn, chia làm nhiều lần.

Nên theo dõi về mặt lâm sàng chức năng tim trong suốt thời gian điều trị phối hợp như trên.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Uống vitamin C (liều tối đa 200 mg hằng ngày, chia làm nhiều lần) có thể làm tăng bài tiết phức hợp sắt do đáp ứng với deferoxamin; liều cao hơn vitamin C không làm tăng thêm ảnh hưởng. Theo dõi chức năng tim được chỉ định trong suốt thời gian điều trị kết hợp như trên. Chỉ được dùng vitamin C nếu bệnh nhân đang điều trị với deferoxamin đều đặn và không nên dùng trong tháng đầu tiên điều trị với deferoxamin. Ở những bệnh nhân bệnh dự trữ sắt mạn tính nặng điều trị phối hợp deferoxamin và vitamin C liều cao (nhiều hơn 500 mg mỗi ngày) có thể làm suy giảm chức năng tim; sự suy giảm này sẽ hồi phục khi ngưng dùng vitamin C. Do đó, không được bổ sung vitamin C ở bệnh nhân suy tim.

Không phối hợp deferoxamin với prochlorperazin (một dẫn chất của phenothiazin) do tình trạng hôn mê kéo dài có thể xảy ra.

Kết quả hình ảnh Galli có thể bị sai lệch do sự đào thải nhanh ra nước tiểu phức hợp deferoxamin gắn với Galli. Nên ngừng dùng deferoxamin 48 giờ trước khi chụp nhấp nháy.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Deferoxamin mesilat gây quái thai ở động vật khi dùng trong thời gian mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết liệu deferoxamin mesilat có bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Không nên dùng deferoxamin mesilat cho phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú, trừ khi theo nhận định của thầy thuốc lợi ích mang lại vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra cho bé. Đặc biệt trong ba tháng đầu thai kỳ.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Những bệnh nhân bị các rối loạn thần kinh như chóng mặt, giảm thị giác hoặc thính giác nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tần suất ước lượng: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ to $\leq 1,000$), rất hiếm gặp ($\leq 1/10,000$) bao gồm cả các báo cáo riêng lẻ.

Một vài dấu hiệu và triệu chứng được coi như phản ứng có hại cũng có thể là biểu hiện của bệnh có sẵn (thừa nhôm và/ hoặc sắt).

Lưu ý đặc biệt

Tại chỗ tiêm, sưng, thâm nhiễm, ban đỏ, ngứa và đóng vảy thường xảy ra; mụn nước, phù tại chỗ và nóng rất ít xảy ra. Các biểu hiện tại chỗ có thể đi kèm với các phản ứng toàn thân như đau khớp/ đau cơ (rất thường gặp), nhức đầu (thường gặp), mệt mỏi (thường gặp), buồn nôn (thường gặp), sốt (thường gặp), nôn (ít gặp), hoặc đau bụng (ít gặp) hoặc sưng (ít gặp).

Rối loạn hệ miễn dịch

Rất hiếm gặp: sốc phản vệ, phản ứng phản vệ, phù mạch thần kinh.

Rối loạn mắt

Hiếm gặp: mất thị giác, ám điểm, thoái hóa võng mạc, viêm thần kinh thị giác, đục thủy tinh thể (giảm thị lực), nhìn mờ, quáng gà, tổn hại thị trường, loạn sắc thị (suy giảm nhìn màu), đục giác mạc. Rối loạn thị giác hiếm khi xảy ra, trừ khi dùng liều cao.

Rối loạn tai và mê đạo

Ít gặp: điếc thần kinh cảm giác, ù tai. Tuân thủ các hướng dẫn về liều dùng giúp giảm thiểu nguy cơ bị các phản ứng có hại trên thính giác.

Rối loạn da và mô dưới da

Rất hiếm gặp: phát ban toàn thân.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: chậm tăng trưởng và rối loạn xương (ví dụ như loạn sản hành xương) thường gặp ở những bệnh nhân dùng liều 60 mg/kg, đặc biệt khi bắt đầu chelat hóa sắt trong 3 năm đầu đời. Nếu liều dùng ở mức 40 mg/kg hoặc thấp hơn, nguy cơ giảm đáng kể.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Rất hiếm gặp: thâm nhiễm phổi suy hô hấp cấp.

Rối loạn hệ thần kinh

Rất hiếm gặp: rối loạn thần kinh, chóng mặt, thúc đẩy hoặc làm nặng thêm bệnh não do thâm phân liên quan đến nhôm, bệnh thần kinh ngoại biên, dị cảm.

Rối loạn hệ tiêu hóa

Rất hiếm gặp: tiêu chảy.

Rối loạn thận và hệ tiết niệu

Rất hiếm gặp: suy thận.

Rối loạn mạch

Hiếm gặp: hạ huyết áp, nhịp tim nhanh và sốc nếu không tuân thủ thận trọng khi dùng.

Rối loạn hệ bạch huyết và máu

Rất hiếm gặp: rối loạn máu (ví dụ như giảm tiểu cầu).

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Hiếm gặp: nhiễm nấm Mucor.

Rất hiếm gặp: viêm dạ dày ruột yersinia.

Bệnh nhân điều trị thừa nhôm

Ở những bệnh nhân điều trị thừa nhôm, điều trị với deferoxamin có thể gây ra giảm can-xi huyết thanh và làm nặng thêm tăng năng tuyến cận giáp.

*** Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn xảy ra khi dùng thuốc.**

QUÁ LIỀU

Deferoxamin thường được dùng ngoài đường tiêu hóa và nhiễm độc cấp rất khó xảy ra.

Hội chứng suy hô hấp cấp đã được ghi nhận sau khi điều trị liều quá cao của deferoxamin đường tĩnh mạch ở những bệnh nhân nhiễm độc sắt cấp và ở bệnh nhân thalassemia.

Dấu hiệu và triệu chứng

Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, triệu chứng đường tiêu hóa thường xảy ra ở những bệnh nhân dùng quá liều deferoxamin. Vô ý dùng quá liều deferoxamin đường tĩnh mạch có thể gây ra mất thị giác cấp tính nhưng tạm thời, mất ngôn ngữ, kích động, nhức đầu, buồn nôn, nhịp tim chậm, hạ huyết áp và suy thận cấp.

Điều trị

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho deferoxamin nhưng các dấu hiệu và triệu chứng có thể giảm bớt do giảm liều và deferoxamin có thể thẩm tách được. Áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp.

TƯƠNG KÝ

Không được trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác ngoại trừ các thuốc được đề cập trong mục *Thận trọng đặc biệt khi loại bỏ và các xử lý khác*.

BẢO QUẢN

Lọ: Bảo quản dưới 30°C.

Xét về mặt vi sinh, nên sử dụng thuốc ngay sau khi pha (bắt đầu điều trị trong vòng 3 giờ). Khi việc pha được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn đã được thẩm định, dung dịch đã pha có thể bảo quản trong 24 giờ ở 25°C trước khi dùng. Nếu không dùng ngay, thời gian bảo quản và điều kiện bảo quản trước khi dùng thuộc trách nhiệm của người dùng. Dung dịch không dùng phải được loại bỏ.

HẠN DÙNG: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

** Không dùng thuốc quá hạn dùng.*

ĐÓNG GÓI: Hộp 10 lọ.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI LOẠI BỎ VÀ CÁC XỬ LÝ KHÁC

Chỉ dùng một lần duy nhất, do đó dung dịch không dùng phải được loại bỏ.

Khuyến cáo dùng dung dịch mới pha. Dung dịch này vẫn duy trì hiệu lực trong ít nhất 24 giờ ở 25°C.

Dung dịch đã pha phải trong suốt. Không dùng nếu dung dịch có các tiểu phân.

Deferoxamin ưu tiên dùng dạng dung dịch nước 10%, bằng cách hòa tan 500 mg bột thuốc trong 5 ml nước pha tiêm.

Tiêm bắp: Thê tích dung dịch không được ít hơn 3 ml cho mỗi g deferoxamin mesilat (ví dụ pha lọ 500 mg deferoxamin với không ít hơn 1,5 ml nước pha tiêm).

Đường tĩnh mạch: Nên dùng dạng truyền tĩnh mạch chậm. Dung dịch deferoxamin mesilat 10% có thể được pha loãng với các dung dịch truyền thường dùng (Natri clorid 0,9%, Dextrose 5%, hỗn hợp Natri clorid 0,9% và Dextrose 5%, Ringer Lactat), mặc dù những dung dịch này không được dùng làm dung môi hòa tan thuốc bột khô. Tốc độ truyền không được vượt quá 15 mg/kg/giờ cho 1 g đầu tiên deferoxamin mesilat. Các liều sau đó phải truyền với tốc độ chậm hơn, không vượt quá 125 mg/giờ.

Đường dưới da: Dung dịch deferoxamin nên được truyền trong 8-24 giờ, sử dụng một bơm nhỏ có thể mang đi có khả năng cung cấp dịch truyền ít nhưng liên tục.

Dùng trong phúc mạc: Dung dịch 10% deferoxamin mesilat có thể được thêm vào dung dịch thẩm phân và cho vào trong phúc mạc ở bệnh nhân thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD) hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục định kỳ (CCPD).

Nhà sản xuất và Chủ sở hữu Giấy phép lưu hành:

DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY

21 km National Road Athens-Lamia, 14568 Krioneri, Athens, Hy Lạp.

Nhà phân phối:

BIVID CO., LTD.

62/36 Trương Công Định, Phường 14, Quận Tân Bình, Tp. Hồ Chí Minh.



**TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG**

Phạm Thị Vân Hạnh