

Hôị chúng suy hô hấp cấp.

Hội chứng suy hô hấp cấp (Suy hô hấp cấp) là một bệnh lý lâm sàng, được đặc trưng bởi tình trạng suy giảm nghiêm trọng chức năng của hệ thống tuần tĩnh mạch cao quá mức ở những bệnh nhân bị ngộ độc sắt cấp tính, và cũng gặp ở những bệnh nhân bị bệnh Thalassemia. Vì vậy không nên vượt quá liều dùng khuyến cáo hàng ngày.

Nhiễm khuẩn:

Ở những bệnh nhân bị thừa sắt, đã có báo cáo là deferoxamin làm tăng tính miễn cảm đối với nhiễm khuẩn, ví dụ với *Yersinia enterocolitica* và *Yersinia pseudotuberculosis*. Nếu một bệnh nhân đang điều trị bằng deferoxamin bị sốt kèm theo viêm ruột non/viêm ruột non - ruột kết cấp, đau bụng lan tỏa hoặc viêm họng, nên tạm ngừng điều trị, thực hiện các xét nghiệm về vi khuẩn học và bắt đầu điều trị kháng sinh tích hợp ngay lập tức. Sau khi nhiễm khuẩn đã được giải quyết, có thể tiếp tục điều trị bằng deferoxamin.

Ở những bệnh nhân đang dùng deferoxamin để điều trị thừa nhôm và/hoặc thừa sắt, đã có báo cáo những trường hợp hiếm gặp về bệnh nấm *Zygomycota phylum*, một số trường hợp tử vong. Phải ngừng deferoxamin, thực hiện xét nghiệm về nấm và tiến hành điều trị thích hợp ngay lập tức nếu có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nghi ngờ nào. Bệnh nấm *Zygomycota phylum* cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân không đang điều trị bằng deferoxamin, chúng có các yếu tố khác (như thẩm phân, đái tháo đường, rối loạn cân bằng kiềm - toan, bệnh ác tính về máu, thuốc ức chế miễn dịch hoặc hệ miễn dịch suy yếu) có thể đóng vai trò trong phát sinh nhiễm khuẩn này.

Suy tim với vitamin C liều cao:

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

- Không được bổ sung thêm vitamin C cho bệnh nhân bị suy tim.

- Chỉ bắt đầu điều trị với vitamin C sau khi khởi đầu điều trị đầu tiên với deferoxamin được 1 tháng.

- Chỉ dùng vitamin C nếu bệnh nhân đang dùng đều đặn deferoxamin, tốt nhất là dùng ngay sau khi có định xong bơm truyền.

- Không được vượt quá liều hàng ngày là 200 mg vitamin C, chia làm nhiều lần.

- Phải theo dõi chức năng tim trong suốt thời gian điều trị phối hợp như trên.

Bệnh nhân điều trị quá liều nhóm mận tím:

Ở những bệnh nhân bị bệnh mận tím liên quan đến nhôm, liều cao deferoxamin có thể làm nặng thêm rối loạn chức năng thần kinh (con có giật), có thể do tăng nhanh lượng nhôm trong tuần hoàn. Deferoxamin có thể thúc đẩy khởi phát chúng sa sút trí tuệ do thẩm phân. Đã ghi nhận tác dụng phòng ngừa sự hư hại thần kinh này khi dùng dozanepam trước trị liệu.

Ngoài ra, điều trị thừa nhôm có thể dẫn đến hạ calci huyết và làm nặng thêm chứng tăng năng tuyến cận giáp.

Đổi màu nước tiểu:

Sự bài tiết phức hợp sắt có thể làm nước tiểu có màu hơi đỏ nâu.

Thận trọng liên quan đến sử dụng và thao tác:

Không nên dùng liều deferoxamin cao hơn liều khuyến cáo. Thuốc này không nên dùng với nồng độ cao hơn 95 mg/ml khi tiêm dưới da vì điều này làm tăng nguy cơ các phản ứng tại chỗ do tiêm dưới da. Khi việc sử dụng đường tiêm bắp là lựa chọn duy nhất thì có thể cần phải dùng các nồng độ cao hơn để dễ tiêm.

Ở nồng độ 95 mg/ml được khuyến cáo, chỉ dùng một dung dịch trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt.

Những dung dịch mờ đục hoặc vẩn đục phải loại bỏ.

Phải hết sức cẩn thận với kỹ thuật tiêm. Đối với việc truyền dưới da, không nên đưa kim vào quá gần với lớp hạ bì.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Có ít dữ liệu về việc sử dụng deferoxamin ở những bệnh nhân đang mang thai. Các nghiên cứu trên động vật (thỏ) cho thấy độc tính trên hệ sinh sản/gây quái thai (xem phần "Dữ liệu an toàn tiêm lâm sàng). Chưa biết rõ nguy cơ đối với thai nhi/mẹ.

Chỉ nên dùng deferoxamin cho phụ nữ có thai nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Chưa rõ liệu deferoxamin có vào sữa mẹ hay không. Vì rất nhiều thuốc được bài tiết vào sữa mẹ, và vì những tiềm năng của các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh/nhũ nhi đang bú mẹ, cần tránh cho con bú hoặc tránh sử dụng thuốc, cần tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Những bệnh nhân bị chóng mặt hoặc có các rối loạn thần kinh trung ương khác, hoặc suy giảm thị giác hay tình giác nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tương tác thuốc:

Điều trị đồng thời deferoxamin và procloperazin - một dẫn xuất của phenothiazin, có thể dẫn đến suy giảm ý thức tạm thời.

Ở bệnh nhân bị bệnh thừa sắt mạn tính nặng đang điều trị phối hợp deferoxamin và vitamin C liều cao (hơn 500 mg/ngày), đã gặp suy giảm chức năng tim; trường hợp này có thể phục hồi được khi ngừng dùng vitamin C.

Kết quả hình ảnh Gall-67 có thể bị sai lệch do sự đào thải nhanh ra nước tiểu phức hợp deferoxamin gắn với Gall-67. Nên ngừng dùng deferoxamin 48 giờ trước khi chụp cắt lớp.

Tương kỵ thuốc:

Dung dịch tiêm heparin.

Dung dịch natri clorid 0,9% không nên dùng làm dung môi cho lọ thuốc tiêm đồng khổ này, nhưng sau khi pha dung dịch deferoxamin với nước cất tiêm, dung dịch natri clorid 0,9% có thể được dùng để pha loãng thêm.

Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Loại tần suất tương ứng cho mỗi phản ứng bất lợi của thuốc dựa trên quy ước (Rất thường gặp: ADR ≥ 1/10; thường gặp: 1/100 ≤ ADR < 1/10; ít gặp: 1/1.000 ≤ ADR < 1/100; hiếm gặp: 1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000; rất hiếm gặp: ADR < 1/10.000. "Không rõ" (khi không thể ước lượng chắc chắn tần suất của phản ứng bất lợi bởi vì các báo cáo này từ quần thể không rõ độ lớn).

Một số dấu hiệu và triệu chứng đã được báo cáo là tác dụng bất lợi có thể cũng là biểu hiện của bệnh sẵn có (thừa sắt và/hoặc thừa nhôm).

<i>Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng</i>	
Hiếm gặp	Bệnh nấm <i>Zygomycota phylum</i>
Rất hiếm gặp	Viêm dạ dày ruột <i>Yersinia</i>
<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</i>	
Rất hiếm gặp	Rối loạn về máu (kể cả giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu)
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>	
Rất hiếm gặp	Sốc phản vệ, phản ứng phản vệ, phù mạch
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	
Thường gặp	Nhức đầu
Rất hiếm gặp	Rối loạn thần kinh, bao gồm chóng mặt, bệnh não*, bệnh thần kinh ngoại vi, dị cảm
Không rõ	Co giật (xem thêm phần "Lưu ý đặc biệt")
<i>Rối loạn mắt</i>	
Hiếm gặp	Mất thị giác, thoái hóa võng mạc, viêm thần kinh thị, đục thủy tinh thể, giảm thị lực, nhìn mờ, quáng gà, khiếm khuyết thị trường, loạn sắc, đục giác mạc.
<i>Rối loạn tai</i>	
Ít gặp	Điếc, ù tai
<i>Rối loạn mạch máu</i>	
Hiếm gặp	Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh và sốc**
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>	
Ít gặp	Hen
Rất hiếm gặp	Hội chứng suy hô hấp cấp, thâm nhiễm phổi.
<i>Rối loạn dạ dày - ruột</i>	
Thường gặp	Buồn nôn
Ít gặp	Nôn, đau bụng
Rất hiếm gặp	Tiểu chảy
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	
Thường gặp	Nổi mề đay
Rất hiếm gặp	Nổi ban toàn thân
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	
Rất thường gặp	Đau khớp, đau cơ
Thường gặp	Chậm tăng trưởng, rối loạn xương ***
Không rõ	Co cứng cơ
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	
Không rõ	Suy thận cấp, rối loạn chức năng ống thận.
<i>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm</i>	
Rất thường gặp	Phản ứng tại chỗ tiêm: Đau, sưng, thoát mạch, ban đỏ, ngứa, đóng vảy.
Thường gặp	Sốt
Ít gặp	Phản ứng tại chỗ tiêm: Mụn nước, phù, nóng rát.
<i>Xét nghiệm</i>	
Không rõ	Tăng creatinin huyết

Ghi chú:

* Thúc đẩy hoặc làm nặng thêm bệnh não do thẩm phân liên quan đến nhôm.

** Nếu không tuân thủ các thận trọng khi dùng.

*** Ở liều cao hơn và trẻ nhỏ.

Lưu ý đặc biệt

Điếc và ù tai ít gặp nếu giữ liều theo hướng dẫn và giảm liều khi nồng độ ferritin hạ xuống (tỷ số liều deferoxamin trung bình hàng ngày chia cho nồng độ ferritin nên dưới 0,025)

Các rối loạn về mắt khác nhau hiếm gặp, ngoại trừ nặng liều cao.

Chậm tăng trưởng và rối loạn xương (ví dụ loạn sản xương) hay gặp với các liều trên 60 mg/kg, đặc biệt ở các bệnh nhân khi bắt đầu chelat hóa sắt vào 3 năm đầu đời. Nguy cơ này giảm đáng kể với các liều 40 mg/kg hoặc thấp hơn.

Tại chỗ tiêm, rất hay gặp đau, sưng, thâm nhiễm, ban đỏ, ngứa và loét hoại tử/đóng vảy, trong khi mụn nước, phù tại chỗ và nóng rát là những phản ứng ít gặp. 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), nổi mề đay (thường gặp), buồn nôn (thường gặp), sốt (thường gặp), nôn (ít gặp), đau bụng (ít gặp) hoặc hen (ít gặp).

Sự bài tiết phức hợp sắt có thể làm nước tiểu có màu hơi đỏ nâu.

Chúng có giết chủ yếu được báo cáo ở các bệnh nhân thẩm phân do thừa nhôm.

Một số hiếm các trường hợp tăng transaminase được báo cáo ở các bệnh nhân được điều trị bằng deferoxamin, tuy nhiên chưa thiết lập được mối liên hệ nhân quả với thuốc.

Bệnh nhân điều trị quá liều nhôm mạn tính

Liệu pháp chelat hóa bằng deferoxamin điều trị bệnh quá liều nhôm có thể dẫn đến hạ calci huyết và làm nặng thêm chứng tăng năng tuyến cận giáp (xem thêm mục "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc").

"Thông báo nguy cơ bác sĩ/hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc"

Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng:

Vỏ y dùng quá liều hoặc tiêm tĩnh mạch cả liều (bolus)/truyền tĩnh mạch nhanh có thể xảy ra hạ huyết áp, nhịp tim nhanh và rối loạn tiêu hóa; đã có báo cáo các biểu hiện cấp tính nhưng tạm thời về mất thị giác, mất ngon ngủ, kích động, nhức đầu, buồn nôn, nhịp tim chậm cũng như suy thần cấp.

Hội chứng suy hô hấp cấp đã được mô tả sau khi điều trị với deferoxamin tiêm tĩnh mạch liều cao quá mức ở những bệnh nhân bị ngộ độc sắt cấp tính và cũng gặp ở bệnh nhân bị bệnh Thalassemia (xem mục "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc").

Điều trị

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần ngừng dùng deferoxamin và áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng thích hợp. Deferoxamin có thể thẩm tách được.

Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

Đặc tính được lực học:

Mã ATC: V03AC01

Cơ chế tác dụng: Deferoxamin (desferrioxamin) tạo thành các phức hợp chủ yếu với các ion sắt hóa trị ba và nhôm hóa trị ba: Hằng số tạo thành phức hợp là 10³¹ với sắt và 10²⁵ với nhôm. Ái lực của deferoxamin đối với các ion hóa trị 2 như Fe²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Ca²⁺ thấp đáng kể (hằng số tạo thành phức hợp là 10¹⁴ hoặc thấp hơn). Sự chelat hóa xảy ra trên cơ sở phân tử 1:1 để cho 1g deferoxamin về lý thuyết có thể gắn với 85 mg sắt hóa trị ba hoặc 41 mg nhôm hóa trị ba.

Do đặc tính chelat hóa, deferoxamin có khả năng thu nhận sắt tự do trong huyết tương hoặc trong tế bào, từ đó tạo thành phức hợp ferrioxamin. Sự bài tiết sắt vào deferoxamin trong nước tiểu với yếu phản ánh sắt từ sự luân chuyển trong huyết tương trong khi sắt trong phân chủ yếu phản ánh sự chelat hóa sắt trong gan. Sắt có thể được chelat hóa từ ferritin và hemosiderin nhưng tương đối chậm ở các nồng độ deferoxamin có liên quan trên lâm sàng. Tuy nhiên deferoxamin không loại bỏ sắt khỏi transferrin hoặc hemoglobin hoặc các chất chứa haemin khác.

Deferoxamin cũng có thể huy động và chelat nhôm, hình thành phức hợp aluminoxamin.

Dược lực học: Vì các phức hợp với sắt và nhôm đều được bài tiết hoàn toàn, deferoxamin làm tăng cường bài tiết sắt và nhôm trong nước tiểu và phân, vì vậy làm giảm sự ử dụng sắt và nhôm bệnh lý ở các cơ quan.

Đặc tính được động học:

Hấp thu

Deferoxamin được hấp thu nhanh chóng sau khi tiêm bắp cả liều (bolus) hoặc truyền dưới da chậm, nhưng chỉ được hấp thu ít ở đường tiêu hóa khi tiêm các nồng nguyên ven.

Deferoxamin được hấp thu trong khi thẩm phân màng bụng nếu thuốc được cho vào trong dịch thẩm phân.

Phân bố

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 15,5 micromol/lit (8,7 microgam/ml) đo được 30 phút sau khi tiêm bắp 10 mg/kg deferoxamin. Một giờ sau khi tiêm, nồng độ đỉnh của ferioxamin là 3,7 micromol/lit (2,3 microgam/ml). Hai giờ sau khi truyền tĩnh mạch 2 g (khoảng 29 mg/kg) deferoxamin cho những người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ ổn định trong bình deferoxamin đạt được là 30,5 micromol/lit; deferoxamin được phân bố rất nhanh với bán thời gian phân bố trung bình là 0,4 giờ. Dưới 10% deferoxamin gắn với protein huyết thanh *in vitro*.

Chuyển hóa

Bốn chất chuyển hóa của deferoxamin đã được phân lập và nhận dạng từ nước tiểu của những bệnh nhân bị thừa sắt. Các phản ứng biến đổi sinh học sau đây đã thấy 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, khử carboxyl hóa và N-hydroxyl hóa tạo ra các chất chuyển hóa trung tính.

Thải trừ

Cả hai chất deferoxamin và ferrioxamin đều có sự thải trừ hai pha sau khi tiêm bắp ở những người tình nguyện khỏe mạnh; đối với deferoxamin thời gian bán phân bố biểu kiến là 1 giờ và đối 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 dung 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 micromol/l (3,9 microgam/ml) đo được đối với deferoxamin và 15,7 micromol/l (9,6 microgam/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 sau khi tiêm, 17% liều dùng được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng deferoxamin và 12% dưới dạng ferrioxamin.

Ở bệnh nhân bị bệnh Thalassemia: Truyền tĩnh mạch liên tục deferoxamin 50 mg/kg/24 giờ dẫn đến nồng độ deferoxamin trong huyết tương ở trạng thái ổn định là 7,4 micromol/l (4,1 microgam/ml). 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. Thời gian bán thải biểu kiến của chất chuyển hóa là 1,3 giờ.

Ở bệnh nhân thẩm phân để điều trị suy thận mà dùng 40 mg/kg deferoxamin truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ thì nồng độ trong huyết tương vào lần truyền cuối là 152 micromol/l (85,2 microgam/ml) khi truyền giữa các đợt thẩm phân. Nồng độ deferoxamin trong huyết tương thấp hơn 13 - 27% khi truyền trong khi đang thẩm phân. Nồng độ của deferoxamin trong tất cả trường hợp khoảng 7,0 micromol/l (4,3 microgam/ml); đối với aluminoxamin là 2 - 3 micromol/l (1,2 - 1,8 microgam/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 7,0 micromol/l (4 microgam/ml). Sau khi thẩm phân, nồng độ aluminoxamin trong huyết tương hạ xuống còn 2,2 micromol/l (1,3 microgam/ml).

Các dữ liệu an toàn về lâm sàng

Tiêm dưới da deferoxamin liều cao cho chuột lớn, chó và mèo trong nhiều tuần đã gây đục thể thủy tinh thể của mắt, với sự hình thành đục thủy tinh thể.

Deferoxamin không cho thấy bằng chứng về tác dụng độc trên gen/gây đột biến trong các thử nghiệm *in vitro* (thử nghiệm Ames) và thử nghiệm *in vivo* (thử nghiệm nhân nhỏ ở chuột lớn).

Các nghiên cứu dài hạn về tính gây ung thư chưa được thực hiện.

Deferoxamin không gây quái thai ở chuột lớn và chuột nhắt. Ở thai thỏ phơi nhiễm trong từ cung chỉ với liều gây độc cho mẹ, đã thấy một số dị dạng về xương trục. Mặc dù các kết quả của nghiên cứu này được xem là có tính chất sơ bộ, không thể loại trừ khả năng gây quái thai của deferoxamin trên thỏ trong những điều kiện thử nghiệm đã sử dụng.

Quy cách đóng gói: Hộp 5 lọ thuốc tiêm đồng khổ và 5 ống nước cất tiêm 5ml. Hộp 10 lọ thuốc tiêm đồng khổ.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Dung dịch sau khi hoàn nguyên và sau khi pha loãng: Nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Dung dịch sau khi hoàn nguyên và sau khi pha loãng: 24 giờ sau khi pha.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VINH PHÚC
Số 777 Đường Mê Linh - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc
ĐT: 02113 861233 Fax: 02113 862774
Địa chỉ nhà máy:

Thôn Mậu Thông - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc