

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

DIAPHYLLIN® VENOSUM Dung dịch tiêm (tm)

*Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ
Để xa tầm tay trẻ em*

TÊN SẢN PHẨM

DIAPHYLLIN® VENOSUM Dung dịch tiêm (tm)

TÊN HOẠT CHẤT VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi ống thuốc 5 ml chứa 240 mg theophyllin-ethylendiamin.

CÁC THÀNH PHẦN KHÁC

Thành phần khác là nước cất pha tiêm.

DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch tiêm

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Dung dịch tiêm không màu hoặc hơi xanh, trong suốt, không chứa tạp chất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

5 ống thuốc tiêm 5 ml trong khay nhựa đóng trong hộp carton

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mô ATC: R03D A05

Aminophyllin là một phức chất của theophyllin và ethylendiamin. Dưới những điều kiện sinh lý (pH), theophyllin được phóng thích từ phức chất này như một hoạt chất – cơ chế tác động của nó vẫn chưa được làm rõ.

Những tác động chính ở mức độ tế bào: Theophyllin làm giảm các ion calci nội bào và ngăn chặn các thụ thể adenosin. Nó cũng làm tăng nồng độ cAMP nội bào bằng cách ức chế các enzym phosphodiesterase. Ngoài ra, theophyllin cũng làm tăng sự phóng thích catecholamin nội sinh, làm giảm tổng hợp prostaglandin và cytokin, trung hòa hoạt tính của chất ức chế lympho T, và làm giảm chức năng của các bạch cầu ưa eosin và trung tính.

Các tác động trên phổi: Theophyllin làm giãn cơ trơn phế quản (tác động giãn phế quản) và phòng ngừa co thắt phế quản do hít phải các dị nguyên.

Những tác động ngoài phổi có ích trên chức năng hô hấp: Theophyllin làm tăng cơ thở cơ hoành và dự phòng mới cơ hô hấp. Nó cũng làm tăng sự tan chất nhầy và có thể làm giảm sự giảm thông khí trung ương bằng cách kích thích trung tâm hô hấp. Theophyllin làm giảm sức kháng mạch phổi (và ngoại biên) và do đó làm giảm áp lực trong lòng mạch của mao mạch phổi, làm tăng cung lượng tim và làm giảm áp lực cuối kỳ tâm trương ở cả hai buồng thất.

Các tác động tim mạch (> 1.5 µg/ml): Theophyllin làm tăng nhịp tim, giãn động mạch vành; tuy nhiên, nó cũng làm tăng co bóp tim và nhu cầu oxygen của cơ tim.

Các tác động khác: Dùng theophyllin thường kèm theo co mạch não, kích thích tiết dịch dạ dày, giãn cơ thắt ống dẫn mật chủ, niệu đạo và thục quản; và làm tăng lọc cầu thận (nhờ tăng áp lực lọc cầu thận).

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Phân bố

Ở pH sinh lý, theophyllin đơn chất được phóng thích khỏi phức chất aminophyllin – ethylendiamin. Theophyllin được phân phối nhanh chóng trong mô và dịch cơ thể. Nó xuất hiện trong dịch não tủy và sữa mẹ, qua được hàng rào nhau thai. Thể tích phân phối biểu kiến là 0.45 l/kg (trị số trung bình; đây 0.3 – 0.7 l/kg) ở người lớn và trẻ em. Trong hệ tuần hoàn, 40% theophyllin gắn kết với protein huyết tương (chủ yếu là với albumin).

Thể tích phân bố có thể lớn hơn ở trẻ sinh non, ở những bệnh nhân xơ gan, toan huyết, cao tuổi, 3 tháng cuối của thai kỳ, bệnh trầm trọng, trong thông khí cơ học, và trẻ suy dinh dưỡng. Người ta nghĩ sự tăng thể tích phân bố là do giảm gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa và thải trừ

Theophyllin bị chuyển hóa 90% ở gan bởi hệ enzym cytochrom P450. Hoạt động chuyển hóa thuốc thấp ở trẻ sơ sinh và chỉ xuất hiện ở cuối năm đầu đời. Chuyển hóa có hoạt tính – caffeine có hoạt tính sinh học không đáng kể – ngoại trừ trẻ sinh non và trẻ nhỏ hơn 6 tháng tuổi. Ở những nhóm tuổi này, có sự tích lũy caffeine vì thời gian bán thải rất dài. Những chất chuyển hóa chính không có hoạt tính là 1,3-dimethyl acid uric, 3-methylxanthin và 1-methyl acid uric. Sự thải trừ theophyllin theo đồng hồ bác mới. Thời gian bán thải là 30 (17-43) giờ ở trẻ sinh non, 11 (6-29) giờ ở trẻ sơ sinh, 3.7 (1.5-5.9) giờ ở trẻ nhỏ, 8.2 (6.1-12.8) giờ ở người lớn và 9.8 (1.6-18) giờ ở người cao tuổi. Thời gian bán thải kéo dài ở những bệnh nhân phù phổi, bệnh tim phổi, bệnh gan, suy giáp trạng, và nhiễm khuẩn, cũng như ở 3 tháng cuối của thai kỳ. Cường giáp và tình trạng sốt làm rút ngắn thời gian bán thải của theophyllin.

Theophyllin được thải trừ qua thận. Trước 3 tháng tuổi, phần nửa liều dùng có thể được phát hiện trong nước tiểu dưới dạng theophyllin chưa chuyển hóa; tuy nhiên tỷ lệ này giảm còn 5% ở trẻ lớn hơn và ở người lớn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị co thắt phế quản liên quan đến hen phế quản, sự trở nặng cấp tính của chứng viêm phế quản mạn hoặc tràn khí phổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không dùng thuốc trong các trường hợp sau:

- Dị ứng (hoặc mẫn cảm) với theophyllin, hay bất cứ thành phần nào của thuốc này hoặc các dẫn xuất khác của xanthin.
- Bị cơn đau tim (nhồi máu cơ tim), hoặc bị nhịp tim nhanh bất thường.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Thận trọng khi dùng thuốc trong trường hợp sau:

- Bị co thắt động mạch vành, đau thắt ngực (hệ không ổn định [đau thắt ngực tăng khi hoạt động thể chất]);
- Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn (HOCM, một bệnh cơ tim trong đó cơ tim trở nên dày bất thường);
- Thường xuyên bị nhịp tim nhanh;
- Tăng huyết áp nặng;
- Cường giáp;
- Loét dạ dày hay loét tràng;
- Bệnh gan hay bệnh thận tiến triển;
- Rối loạn chuyển hóa sắc tố máu gây đau bụng, lú lẫn về tâm thần, rất mẫn cảm với ánh sáng.
- Động kinh.

Liều dùng của thuốc cần phải được điều chỉnh theo

Những trường hợp hoặc bệnh lý đi kèm sau:

- Tuổi, sơ sinh, nhũ nhi và người già (trên 60 tuổi);
- Các bệnh mắc kèm như: suy tim sung huyết, cường giáp, bệnh gan (xơ gan, viêm gan cấp), suy thận, choáng nhiễm trùng, phù phổi cấp, bệnh tim phổi;
- Sốt cao;
- Vừa mới cai thuốc;
- Béo phì, đang dùng chế độ ăn giàu protein, đang sử dụng caffeine và uống rượu.

Phụ nữ có thai

Hoạt chất chính của thuốc qua nhau thai và xuất hiện trong máu của phôi thai và có tác động lên thai nhi. Theo đó, theophyllin có thể có tác động cường giao cảm trên thai. Thai dị dạng liên quan đến việc dùng theophyllin trong thời gian mang thai ở người chưa gặp; tuy nhiên, theophyllin gây quái thai ở chuột nhắt. Theophyllin có tác động hủy co thắt tử cung bằng cách giảm co thắt tử cung. Cũng như với bất kỳ thuốc nào khác, chỉ dùng thuốc trong khi mang thai khi lợi ích vượt hẳn nguy cơ.

Nuôi con bằng sữa mẹ

Hoạt chất của thuốc được tiết vào sữa mẹ. Do đó, chỉ nên dùng thuốc này sau khi cho con bú xong và phải giám sát kỹ trẻ bú mẹ. Hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi dùng bất kỳ thuốc nào.

Khả năng lái xe và điều khiển máy móc

Tác động lên hệ thần kinh trung ương có thể xảy ra trong điều trị bằng theophyllin có thể làm giảm phản xạ, cần xem xét yếu tố này trong những hoạt động có nguy cơ tai nạn cao hoặc những hoạt động cần tập trung (ví dụ: lái xe, vận hành máy móc). Điều này đặc biệt quan trọng khi theophyllin được dùng đồng với rượu hoặc các thuốc khác, nhất là những thuốc làm giảm phản xạ. Trước khi dùng thuốc phải xin hướng dẫn của bác sĩ điều trị khi tham gia giao thông hoặc các hoạt động có nguy cơ khác.

CÁCH DÙNG-LIỀU DÙNG

Vì sự khác nhau đáng kể giữa các cá thể về nhu cầu theophyllin, nên liều được xác định theo từng cá thể theo chức năng gan và thận, bệnh mắc kèm, thể trạng, tuổi, thuốc dùng đồng thời, và phản ứng của bệnh nhân.

Nên tham khảo những hướng dẫn chung dưới đây:

1. Sự thải trừ theophyllin thường chậm ở những bệnh nhân suy tim, giảm oxygen máu, suy gan, viêm phổi, nhiễm virus (đặc biệt là virus cúm) và người cao tuổi. Thuốc dùng đồng thời có thể làm tăng hoặc giảm độ thanh thải theophyllin (xin đọc phần Tương tác thuốc).
2. Ở những người suy thận tiến triển, những chất chuyển hóa của theophyllin có thể tích lũy trong cơ quan.
3. Hút thuốc lá làm tăng thanh thải theophyllin qua sự kích thích chuyển hóa. Vì thế, hàm lượng theophyllin trong huyết thanh tăng sau khi bệnh nhân bỏ thuốc lá.
4. Độ thanh thải theophyllin rất thấp ở trẻ sơ sinh. Kể quá là, nồng độ tối đa trong máu ở trẻ 1 tuổi là cao nhất và vẫn còn tương đối cao ở trẻ cho đến 9 tuổi, rồi giảm dần. Ở tuổi 16, nồng độ tối đa đạt 50% trị số ở người trưởng thành.
5. Sốt do mọi nguyên nhân đều làm giảm độ thanh thải theophyllin vì vậy, sốt cao 39°C kéo dài 24 giờ có thể làm tăng hàm lượng theophyllin huyết thanh đáng kể.
6. Phải xem xét, có điều trị bằng aminophyllin hoặc theophyllin trước đó hay không (nhất là những chế phẩm có tác dụng kéo dài).

Liều lượng:

Trọng cấp cứu: Tiêm tĩnh mạch chậm (trong ít nhất là 5 phút) 240 mg aminophyllin (1 ống) một lần hoặc hai lần mỗi ngày.

Trọng thải suyễn: Nếu nồng độ theophyllin huyết tương thấp hơn 3 µg/ml, nên tiêm tĩnh mạch bolus 5 – 7 mg/kg cho đến khi đạt được nồng độ huyết tương 10 µg/ml, rồi tiếp tục bằng truyền dịch tĩnh mạch nhỏ giọt. (Nếu nồng độ theophyllin huyết tương cao hơn 3 µg/ml, dùng liều 1 mg/kg thể trọng sẽ làm tăng nồng độ huyết tương 2 µg/ml).

Liều nạp: nếu bệnh nhân hiện tại chưa dùng aminophyllin hoặc theophyllin, dùng liều 5,7 mg/kg, tiêm tĩnh mạch chậm, tốc độ không vượt quá 25 mg/phút.

Điều trị duy trì bằng truyền dịch nhỏ giọt:

- nếu độ thanh thải theophyllin bình thường 0,5 mg/kg/giờ
- trẻ em từ 6 tháng đến 9 tuổi: 1 mg/kg/giờ
- trẻ em từ 10-16 tuổi hoặc người trẻ hút thuốc lá: 0,8 mg/kg/giờ
- người bệnh cao tuổi: 0,3 mg/kg/giờ
- nếu độ thanh thải giảm (ví dụ ở những bệnh nhân suy tim hoặc gan/thận): 0,3 mg/kg/giờ

Sử dụng ở những bệnh nhân hiện tại đang dùng các dạng của theophyllin

Với những bệnh nhân hiện đang dùng các dạng của theophyllin, thời gian, đường dùng và liều dùng lần cuối của bệnh nhân dùng để xác định và xem xét liều nạp liều nạp dựa trên dự tính 0,5 mg/kg (trong lượng cơ thể) của theophyllin sẽ dẫn tới tăng 1 mcg/ml nồng độ theophyllin trong huyết thanh. Vì vậy, với các bệnh nhân đang dùng các dạng của theophyllin, liều nạp nên từ hoãn cho đến khi nồng độ theophyllin trong huyết thanh có thể đạt được hoặc các bác sỹ cần lựa chọn liều cần thận dựa trên những lợi ích và rủi ro tiềm tàng.

Sau đó, liều duy trì aminophyllin theo đường tĩnh mạch như mô tả bên trên có thể được xem xét.

Cách dùng:

1. Tiêm tĩnh mạch chậm (trong ít nhất là 5 phút) cho bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa. Bệnh nhân phải nằm thêm một lúc nữa sau khi tiêm dưới sự giám sát của người có chuyên môn
2. Pha hàm lượng của ống tiêm vào 250 – 500 ml nước muối sinh lý hoặc dung dịch glucose 5% để có được dịch truyền tĩnh mạch nhỏ giọt
3. Không được pha thuốc với bất kỳ dung dịch thuốc nào khác.
4. Thuốc tiêm này chỉ được tiêm hoặc truyền dịch tĩnh mạch
5. Sự tăng đột ngột nồng độ theophyllin trong huyết thanh có thể gây ra những phản ứng bất lợi, nên phải giám sát nồng độ huyết tương

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Aminophyllin cộng hưởng tác động với các thuốc chẹn α -thần, những dẫn xuất theophyllin khác, caffeine và những thuốc tương tự, cũng như với các thuốc chống giao cảm β .

Barbiturat (đặc biệt là phenobarbital), carbamazepin, phenytoin, rifampicin, primidon, sulfipirazon, các tác nhân chẹn hypericin làm giảm nồng độ huyết tương của theophyllin (và các dẫn xuất của nó)

Các estrogen, kháng sinh họ macrolid, các thuốc ức chế gyrase, imipenem, isoniazid, thiabendazol, các thuốc chẹn kênh calci (như verapamil, diltiazem), propranolol, mexiletin, propafenon, ticlopidin, cimetidin, allopurinol, fluvoxamin, zalcitukasi, interferon- α , vaccin cúm, ranitidin, ciprofloxacin, enoxacin làm tăng nồng độ huyết tương của theophyllin (và các dẫn xuất của nó)

Khi dùng đồng thời với ciprofloxacin, tốc độ chỉ được dùng theophyllin bằng 80% liều thông thường. Khi dùng đồng thời với enoxacin, tốc độ chỉ được dùng theophyllin bằng 30% liều thông thường. Các quinolon khác (ví dụ pefloxacin, acid pipemidic) cũng có thể làm tăng tác dụng của thuốc có chứa theophyllin. Do đó khi điều trị cùng với nhóm quinolon phải giám sát thường xuyên nồng độ theophyllin huyết tương.

Theophyllin làm giảm tác dụng của lithi carbonat và các thuốc chẹn thụ thể β .

Theophyllin làm tăng tác dụng của các thuốc lợi tiểu. Dùng đồng thời aminophyllin với halothan có thể gây loạn nhịp tim trầm trọng.

Aminophyllin cộng hưởng tác động với ephedrin trên hệ thần kinh trung ương và tăng tần suất tác động bất lợi. Theophyllin làm giảm tác động giãn cơ không phân cực của pancuronium.

Theophyllin cũng làm giảm tác động của diazepam, flurazepam, và midazolam.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Độ trầm trọng và biểu hiện nhiễm độc theophyllin tùy thuộc tuổi, độ nhạy cảm của từng cá thể, và các bệnh đồng thời.

Những biểu hiện lâm sàng:

- Nồng độ theophyllin huyết tương từ 20 – 25 $\mu\text{g/ml}$: các tác dụng bất lợi tăng (nôn, tiêu chảy, nhịp tim nhanh xoang, hạ huyết áp, hạ kali máu, tăng glucose máu, và run rẩy)
- Nồng độ theophyllin huyết tương > 25 $\mu\text{g/ml}$ (hoặc nồng độ huyết tương thấp hơn ở những bệnh nhân nhạy cảm): Những biểu hiện tim mạch và hệ thần kinh trung ương (co cứng kinh, mất định hướng, loạn nhịp nhĩ và thất, bất ổn huyết động, hạ huyết áp, sốc)
- Nồng độ theophyllin huyết tương > 30 $\mu\text{g/ml}$: động kinh toàn bộ (thường không đáp ứng điều trị với thuốc chống động kinh) dẫn tới tổn thương não, chết (hầu hết là do suy tim mạch và/hoặc tổn thương não do thiếu oxygen trong máu)

Điều trị quá liều:

Những triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng nhẹ: Ngừng thuốc và giám sát nồng độ theophyllin huyết thanh.

Ngộ độc thuốc cần can thiệp: điều chỉnh sự mất cân bằng dịch – chất điện giải, giảm nhẹ chứng bồn chồn và co giật bằng diazepam tiêm tĩnh mạch (0,1 – 0,3 mg/kg, tối đa 15 mg), nếu cần cho thở oxygen. Giám sát liên tục nồng độ điện giải và nồng độ theophyllin huyết tương và đo điện tâm đồ.

Ngộ độc nguy kịch – trầm trọng: giám sát các dấu hiệu sống, thiết lập và duy trì đường thở; dùng oxygen và chất làm tăng huyết tương, điều chỉnh sự mất cân bằng dịch – chất điện giải và giám sát nồng độ chất

điện giải, dự phòng/điều trị co giật (bằng cách ném tĩnh mạch diazepam hoặc thiopental), điều trị loạn nhịp tim. Truyền máu hoặc thẩm phân lọc máu phải được cân nhắc trong trường hợp ngộ độc đe dọa tính mạng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Các tác dụng không mong muốn giống caffeine xảy ra ở nồng độ điều trị thường nhẹ và thoáng qua, tuy nhiên, những phản ứng này có thể gặp với tỷ lệ 50% bệnh nhân điều trị nếu khởi đầu bằng liều cao. Tần suất các tác dụng không mong muốn giảm khi khi tiếp tục điều trị và ít hơn nếu điều trị liều thấp. Ở một số ít bệnh nhân, các tác dụng bất lợi giống caffeine kéo dài trong suốt thời gian điều trị aminophyllin.

Nồng độ huyết tương theophyllin trên 20 $\mu\text{g/ml}$ thường kèm theo những tác dụng bất lợi trầm trọng như động kinh, giảm mạnh huyết áp, loạn nhịp thất và biến chứng tiêu hóa nặng.

Các tác dụng không mong muốn sau đây được liệt kê theo tần suất:

Rối loạn tiêu hóa ($\geq 1/10$).

Hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$).

Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$).

Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$).

Rất hiếm ($< 1/10.000$), chưa biết tần suất (không ước tính được từ số liệu hiện có).

Rối loạn hệ miễn dịch:

Hiếm gặp: phản ứng dị ứng

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa

Hay gặp: tăng kali máu, tăng calci máu, hạ kali máu, tăng acid uric máu, tăng nồng độ creatinin huyết thanh, ít gặp: hạ natri máu, hạ phosphat máu

Rối loạn tâm thần

Hay gặp: kích thích, bồn chồn, mất ngủ

Hiếm gặp: loạn tâm thần, suy giảm trí nhớ, tăng động (ở trẻ em), trầm cảm

Rối loạn hệ thần kinh

Hay gặp: run tay chân, đau đầu

Rối loạn tim

Hay gặp: loạn nhịp thất

Hiếm gặp: loạn nhịp nhanh, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực

Rối loạn mạch

Hay gặp: hạ huyết áp

Hiếm gặp: hạ huyết áp đột ngột (nồng độ huyết thanh trên 25 $\mu\text{g/ml}$)

Rối loạn tiêu hóa

Hay gặp: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, làm tình trạng trào ngược thực quản vốn có nặng thêm

Hiếm gặp: biến chứng tiêu hóa nặng (ví dụ: xuất huyết – nồng độ huyết thanh trên 25 $\mu\text{g/ml}$)

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: mẩn ngứa, ngoại ban, bong da, đỏ da, ngứa

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Hiếm gặp: động kinh/co thắt (nồng độ huyết thanh trên 25 $\mu\text{g/ml}$)

Rối loạn thận và tiết niệu

Hiếm gặp: tăng bài niệu

Dung dịch tiêm

Tương kỵ hóa học với những hợp chất sau:

Cephalotin, chlorpromazin, codein, corticotrophin, dimenhydrinat, doxapram, dihydroazin, tetracyclin (nếu dùng trong vòng một giờ), pethidin, phenytoin, prochlorperazin edisilat, promazin hydroclorid, promethazin hydroclorid và vancomycin.

Tương kỵ vật lý với những chất sau:

Epinephrin, anileridin phosphat, acid ascorbic, chloramphenicol, chlorotetracyclin, doxycyclin, erythromycin, hyaluronidase, levorphanol, methicilin, morphin, norepinephrin, novocain, nitrofurantoin, oxacilin, penicilin lactat, Ringer lactat, phenobarbital, procain (nếu dùng trong vòng 24 giờ), succinylcholin, sulfadiazin, sulfafurazol, naphtholamin, thiopental, vitamin E, muối warfarin.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C

HẠN DÙNG

5 năm kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên bao bì

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CỦA NHÀ SẢN XUẤT VÀ CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP LƯU HÀNH SẢN PHẨM

Gedeon Richter Plc

Gyomai út 19-21 Budapest, 1103, Hungary

ĐT: 36-1-431-4000, Fax: 36-1-261-2166

Ngày duyệt lần cuối: 22/10/2015