

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

## ORLOBIN

Dung dịch tiêm Amikacin 250mg/ml

### CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi lọ 2 ml dung dịch có chứa:

Thành phần hoạt chất: Amikacin sulfate tương đương với Amikacin 500 mg/2ml

Thành phần tá dược: natri bisulfít, natri citrat, acid sulphuric, nước pha tiêm.

### DẠNG BẢO CHẾ:

Dung dịch tiêm.

Dung dịch trong suốt, không màu hoặc vàng nhạt, hoàn toàn không chứa dị vật.

pH: 3,5 – 5,5

### CHỈ ĐỊNH:

Amikacin sulfat là một kháng sinh aminoglycosid bán tổng hợp, có phổ kháng khuẩn rộng trên vi khuẩn Gram âm, bao gồm *Pseudomonas* và một số vi khuẩn Gram dương.

Vi khuẩn Gram âm nhạy cảm bao gồm: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp. indol dương tính và indol âm tính, *Klebsiella*, *Enterobacter* và *Serratia* spp, *Minea-Herrerae*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella*, *Shigella*, *Acinetobacter* và *Providencia* spp....

Nhiều chủng vi khuẩn Gram âm này kháng với gentamicin và tobramycin cho thấy vẫn nhạy cảm với amikacin *in vitro*.

Vi khuẩn Gram dương chủ yếu nhạy cảm với amikacin là *Staphylococcus aureus*, bao gồm một số chủng kháng methicillin. Amikacin có hoạt tính chống lại các sinh vật Gram dương khác bao gồm một số chủng *Streptococcus pyogenes*, *Enterococci* và *Diplococcus pneumoniae*.

Amikacin được chỉ định trong điều trị ngắn hạn các bệnh nhiễm khuẩn nghiêm trọng do các chủng vi khuẩn Gram âm nhạy cảm, bao gồm các loài *Pseudomonas*. Mặc dù amikacin không phải là thuốc được lựa chọn cho các nhiễm khuẩn do tụ cầu, có lúc nó có thể được chỉ định để điều trị các bệnh tụ cầu đã biết hoặc nghi ngờ. Các trường hợp này bao gồm: bắt đầu điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nghiêm trọng khi các sinh vật bị nghi ngờ là Gram âm hoặc tụ cầu, bệnh nhân dị ứng với các kháng sinh khác, và nhiễm khuẩn Gram âm/tụ cầu hỗn hợp.

Điều trị với amikacin có thể được tiến hành trước khi có kết quả của thử nghiệm nhạy cảm. Các thủ tục phẫu thuật nên được thực hiện khi có chỉ định.

Cần xem xét để đưa ra hướng dẫn chính thức về việc sử dụng hợp lý của tác nhân kháng khuẩn

### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Orlobin dùng để tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch.

#### Liều lượng:

Amikacin không nên phối trộn trực tiếp với các thuốc khác, nhưng nên được dùng riêng biệt theo liều và đường dùng được khuyến cáo.

Nên kiểm tra trọng lượng của bệnh nhân trước khi điều trị để tính liều lượng chính xác.

Nên ước tính chức năng thận bằng cách đo nồng độ creatinin huyết thanh hoặc tính toán độ thanh thải creatinin nội sinh. Nitơ urê máu (BUN) ít nhiều đáng tin cậy cho mục đích này.

Đánh giá lại chức năng thận nên được thực hiện định kỳ trong quá trình điều trị

Bất cứ khi nào có thể, nên đo nồng độ amikacin trong huyết thanh để đảm bảo đạt nồng độ ổn

định. Tốt hơn nên đo cả hai nồng độ đỉnh và nồng độ đáy trong huyết thanh liên tục trong thời gian điều trị. Nên tránh nồng độ đỉnh (30 - 90 phút sau khi tiêm) trên 35 mcg/ml và nồng độ đáy (ngay trước khi sử dụng liều tiếp theo) trên 10 mcg/ml. Liều dùng nên được điều chỉnh như chỉ định. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, liều 1 lần/ngày có thể được sử dụng, nồng độ đỉnh trong những trường hợp này có thể vượt quá 35 mcg/ml.

Đối với hầu hết các bệnh nhiễm khuẩn, đường tiêm bắp được ưa thích, nhưng trong nhiễm khuẩn gây nguy hiểm tính mạng, hoặc ở bệnh nhân không sử dụng được đường tiêm bắp, có thể dùng đường tĩnh mạch, kể cả tiêm bolus chậm (2-3 phút) hoặc tiêm truyền (0,25% trong 30 phút).

#### **Tiêm bắp và truyền tĩnh mạch**

Ở mức liều khuyến cáo, nhiễm khuẩn không biến chứng do vi khuẩn nhạy cảm nên đáp ứng với liệu pháp điều trị trong vòng 24 đến 48 giờ.

Nếu đáp ứng lâm sàng không xảy ra trong vòng 3-5 ngày, cần xem xét liệu pháp điều trị thay thế.

Nếu cần thiết, dung môi pha loãng thích hợp dùng cho đường tĩnh mạch là: NaCl 0,9%, dextrose 5% trong nước. Khi sản phẩm đã được pha loãng, dung dịch phải được sử dụng càng sớm càng tốt và KHÔNG LƯU GIỮ.

#### **Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi**

Các khuyến cáo liều tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch cho người lớn và thanh thiếu niên có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin  $\geq 50$  ml/phút) là 15 mg/kg/ngày, có thể được dùng như một liều duy nhất mỗi ngày hoặc chia thành 2 liều bằng nhau, tức là 7,5 mg/kg mỗi 12 giờ. Tổng liều hàng ngày không nên vượt quá 1,5 g. Trong viêm nội tâm mạc và ở những bệnh nhân giảm bạch cầu do sốt, nên dùng thuốc hai lần mỗi ngày, vì không có đủ dữ liệu cho liều một lần mỗi ngày.

#### **Trẻ em từ 4 tuần đến 12 tuổi**

Liều khuyến cáo tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch (truyền tĩnh mạch chậm) ở trẻ em có chức năng thận bình thường là 15-20 mg/kg/ngày, có thể dùng 15-20 mg/kg, ngày 1 lần; hoặc 7,5 mg/kg mỗi 12 giờ. Trong bệnh viêm nội tâm mạc và bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính, nên dùng liều hai lần mỗi ngày, vì không có đủ dữ liệu để hỗ trợ cho việc dùng một lần mỗi ngày.

#### **Trẻ sơ sinh < 4 tuần tuổi**

Liều khởi đầu 10 mg/kg sau khi dùng liều 7,5 mg/kg mỗi 12 giờ.

#### **Trẻ sinh non**

Liều khuyến cáo ở trẻ sinh non là 7,5 mg/kg mỗi 12 giờ.

Thời gian điều trị thông thường là 7-10 ngày. Tổng liều hàng ngày của tất cả các đường dùng không nên vượt quá 15 - 20 mg/kg/ngày. Trong các nhiễm khuẩn khó và phức tạp (điều trị vượt quá 10 ngày), việc tiêm amikacin sulphat nên được đánh giá lại, và nếu tiếp tục, nên theo dõi chức năng thận, thính giác, tiền đình, cũng như nồng độ amikacin huyết thanh.

Nếu đáp ứng lâm sàng rõ ràng không xảy ra trong vòng 3 đến 5 ngày, nên ngưng điều trị và phải kiểm tra lại mẫu nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn xâm nhập. Sự thất bại của nhiễm trùng với đáp ứng có thể là do sự đề kháng của vi sinh vật hoặc do sự hiện diện của các ổ nhiễm khuẩn cần phải phẫu thuật dẫn lưu.

#### **Truyền tĩnh mạch**

Dung dịch được dùng cho người lớn trong 30 - 60 phút

#### **Khuyến cáo đặc biệt cho dùng truyền tĩnh mạch**

Ở bệnh nhi, lượng dịch pha loãng sử dụng sẽ phụ thuộc vào lượng amikacin dung nạp của bệnh nhân. Dung dịch thường nên được truyền trong khoảng thời gian 30 - 60 phút. Trẻ sơ sinh nên truyền trong 1 - 2 giờ.

#### **Người lớn tuổi**

Amikacin được bài tiết qua thận, do đó nên đánh giá chức năng thận bất cứ khi nào có thể và điều chỉnh liều như trong mục "suy giảm chức năng thận".

#### **Nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng và/hoặc các nhiễm khuẩn khác do *Pseudomonas***

Liều cho người lớn có thể tăng đến 500 mg mỗi 8 giờ nhưng không bao giờ vượt quá 1,5

g/ngày cũng như không sử dụng trong khoảng thời gian hơn 10 ngày. Tổng liều người lớn tối đa không vượt quá 15 g.

**Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: (trừ nhiễm khuẩn *Pseudomonas*)**

7,5 mg/kg/ngày chia thành 2 liều bằng nhau (tương đương với 250 mg x 2 lần/ngày ở người lớn). Do hoạt tính của amikacin được tăng cường bằng cách tăng pH, có thể dùng đồng thời với một tác nhân kiềm hóa nước tiểu.

**Suy giảm chức năng thận**

Ở những bệnh nhân bị suy thận (độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút), việc sử dụng tổng liều khuyến cáo của amikacin một lần mỗi ngày không thích hợp do những bệnh nhân này tiếp xúc kéo dài với nồng độ đáy cao. Xem bên dưới để chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy thận.

Đối với những bệnh nhân suy thận liều dùng thường chia ra 2 hay 3 lần mỗi ngày, nên theo dõi nồng độ amikacin huyết thanh bởi các xét nghiệm thích hợp bất cứ khi nào có thể. Nên điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận, hoặc dùng liều bình thường trong khoảng thời gian kéo dài, hoặc bằng cách dùng liều giảm ở những khoảng thời gian cố định. Những phương pháp đều dựa trên độ thanh thải creatinin hoặc giá trị creatinin huyết thanh của bệnh nhân, bởi vì những cái này được thấy có tương quan với thời gian bán thải của aminoglycosid ở bệnh nhân suy thận. Chế độ liều phải được sử dụng kết hợp với các quan sát lâm sàng và xét nghiệm kỹ lưỡng và cần được điều chỉnh khi cần thiết, bao gồm cả sự điều chỉnh khi đang thẩm phân.

*Dùng liều thông thường với khoảng liều kéo dài:* Nếu độ thanh thải creatinin không có sẵn và tình trạng bệnh nhân ổn định, khoảng liều cho một liều thông thường (7,5 mg/kg) có thể được tính bằng cách nhân creatinin huyết thanh với chín; ví dụ, nếu nồng độ creatinin huyết thanh là 2 mg/100 ml, liều đề xuất (7,5 mg/kg) nên được dùng mỗi 18 giờ.

| Nồng độ creatinin huyết thanh<br>(mg/100 ml) | Khoảng thời gian giữa các liều amikacin<br>tiêm bắp (giờ) |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1,5                                          | 13,5                                                      |
| 2,0                                          | 18                                                        |
| 2,5                                          | 22,5                                                      |
| 3,0                                          | 27                                                        |
| 3,5                                          | 31,5                                                      |
| 4,0                                          | 36                                                        |
| 4,5                                          | 40,5                                                      |
| 5,0                                          | 45                                                        |
| 5,5                                          | 49,5                                                      |
| 6,0                                          | 54                                                        |

Khi chức năng thận có thể thay đổi đáng kể trong quá trình điều trị, nên kiểm tra creatinin huyết thanh thường xuyên và điều chỉnh liều lượng khi cần thiết.

*Giám liều với khoảng liều cố định:* Khi chức năng thận bị suy yếu và mong muốn tiêm amikacin sulfat tại các khoảng thời gian cố định thì phải giảm liều lượng xuống. Ở những bệnh nhân này, nên đo nồng độ amikacin huyết thanh để đảm bảo dùng đúng và tránh nồng độ quá mức trong huyết thanh. Nếu các xét nghiệm nồng độ thuốc trong huyết thanh không có sẵn, và tình trạng bệnh nhân ổn định, giá trị creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin là các chỉ số sẵn có biểu thị mức độ suy thận có thể được dùng như một hướng dẫn cho liều lượng.

Điều trị khởi đầu bằng cách dùng một liều bình thường 7,5 mg/kg. Liều này cũng giống như liều khuyến cáo thông thường, được tính cho một bệnh nhân có chức năng thận bình thường như đã mô tả ở trên.

Để xác định liều duy trì dùng mỗi 12 giờ, liều dùng nên được giảm tương ứng với việc giảm độ thanh thải creatinin của người bệnh:

Liều duy trì mỗi 12 giờ = 
$$\frac{(\text{Clcr đo được (ml/phút)} \times \text{liều tính được (mg)})}{\text{Clcr bình thường (ml/phút)}}$$

Một hướng dẫn thay thế để xác định việc giảm liều với khoảng liều 12 giờ (cho bệnh nhân có giá trị creatinin huyết thanh ổn định) là chia liều khuyến cáo bình thường cho creatinin huyết

thanh của bệnh nhân.

Các chế độ liều trên không khuyến cáo sử dụng cứng nhắc, nhưng được đưa ra như hướng dẫn liều lượng khi việc đo nồng độ amikacin huyết thanh không khả thi.

#### **Sử dụng trong phúc mạc**

Sau thăm dò viêm phúc mạc, hoặc sau khi nhiễm phúc mạc do tràn phân trong khi phẫu thuật, amikacin có thể được sử dụng như một chất tưới rửa sau khi hồi phục gây mê ở nồng độ 0,25% (2,5 mg/ml). Việc sử dụng trong phúc mạc của amikacin không được khuyến cáo ở trẻ nhỏ.

#### **Các đường dùng khác**

Amikacin ở nồng độ 0,25% (2,5 mg/ml) có thể được sử dụng như dịch tưới rửa trong các khoang áp xe, khoang màng phổi, phúc mạc và não thất.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với amikacin hay bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Bệnh nhân có tiền sử mất cảm hoặc các phản ứng độc tính nghiêm trọng với aminoglycosid bị chống chỉ định sử dụng bất kỳ aminoglycosid khác vì sự nhạy cảm chéo của bệnh nhân đối với các thuốc trong nhóm này đã được biết đến.
- Bệnh nhân bị nhược cơ, do aminoglycosid có thể làm giảm truyền thần kinh cơ

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Bệnh nhân cần được cung cấp nước trong khi điều trị amikacin.

Thận trọng khi được dùng cho những bệnh nhân bị suy thận, bị vấn đề về tai trước đó hay gây hại tiền đình và giảm độ lọc cầu thận. Bệnh nhân được điều trị bằng các aminoglycosid tiêm cần được theo dõi lâm sàng chặt chẽ vì độc tính tiềm ẩn trên tai và thận liên quan với việc sử dụng này. Dữ liệu an toàn trong thời gian điều trị dài hơn 14 ngày vẫn chưa được thiết lập.

Nếu việc điều trị dự kiến kéo dài bảy ngày hoặc hơn ở bệnh nhân suy thận, hoặc 10 ngày ở những bệnh nhân khác, cần làm một thính lực đồ trước khi điều trị và lặp lại trong khi điều trị.

#### **Độc tính thận**

Aminoglycosid là có khả năng gây độc cho thận. Độc tính thận độc lập với nồng độ đỉnh trong huyết tương (Cmax). Nguy cơ nhiễm độc thận lớn hơn ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, và ở những người được cho dùng liều cao hơn, hoặc ở những người có đợt điều trị kéo dài.

Bệnh nhân cũng cần được cung cấp nước trong khi điều trị và nên đánh giá chức năng thận bằng các phương pháp thông thường trước khi bắt đầu điều trị và hàng ngày trong suốt đợt điều trị. Cần giảm liều nếu có bằng chứng của rối loạn chức năng thận, chẳng hạn như sự hiện diện của các trụ khuôn (cast), tế bào hồng cầu hoặc bạch cầu trong nước tiểu, albumin niệu, giảm độ thanh thải creatinin, giảm trọng lượng riêng nước tiểu, tăng BUN, creatinin huyết thanh, hoặc thiếu niệu. Nếu urê huyết tăng, hoặc nếu lượng nước tiểu giảm nhanh chóng, việc điều trị nên được dừng lại.

Bệnh nhân cao tuổi có thể đã giảm chức năng thận, làm cho các thử nghiệm tầm soát thường quy như BUN hay creatinine huyết thanh có thể không rõ ràng. Xác định độ thanh thải creatinin có thể hữu ích hơn. Việc theo dõi chức năng thận ở bệnh nhân lớn tuổi trong khi điều trị với kháng sinh nhóm aminoglycosid là đặc biệt quan trọng.

Chức năng thận và dây thần kinh sọ số tám cần được theo dõi chặt chẽ đặc biệt là ở những bệnh nhân được biết hoặc nghi ngờ bị suy thận lúc bắt đầu điều trị, và ở những người chức năng thận ban đầu bình thường, nhưng phát triển các dấu hiệu rối loạn chức năng thận khi điều trị. Nên theo dõi nồng độ huyết thanh của amikacin khi có thể để đảm bảo nồng độ đủ và để tránh nồng độ độc hại có khả năng. Cần kiểm tra nước tiểu về giảm trọng lượng riêng, tăng bài tiết protein, và sự hiện diện của tế bào hoặc trụ khuôn. Nitơ urê huyết, creatinine huyết thanh, hoặc độ thanh thải creatinin nên được đo định kỳ. Nên kiểm tra hàng loạt thính lực đồ khi có thể ở những bệnh nhân lớn tuổi, đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ cao. Bằng chứng về độc tính trên tai (chóng mặt, hoa mắt, ù tai, âm ỉ trong tai, và giảm thính lực) hoặc độc thận yêu cầu phải ngưng hoặc điều chỉnh liều lượng thuốc.

Cần tránh sử dụng đồng thời và/hoặc tuần tự, bằng đường uống, hoặc tại chỗ các sản phẩm độc thần kinh hay độc thận khác, đặc biệt bacitracin, cisplatin, amphotericin B, cephaloridin, paromomycin, viomycin, polymyxin B, colistin, vancomycin, hoặc aminoglycosid khác. Các yếu tố khác có thể làm tăng nguy cơ độc tính là tuổi cao và tình trạng mất nước.

Bệnh nhân bị suy thận từ trước nên được đánh giá bằng các phương pháp thông thường trước khi điều trị và định kỳ suốt quá trình điều trị. Nên giảm liều hàng ngày và/hoặc kéo dài khoảng cách giữa các liều phù hợp với nồng độ creatinin huyết thanh để tránh tích tụ nồng độ cao bất thường trong máu và để giảm thiểu nguy cơ độc tính trên tai. Thường xuyên theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh và chức năng thận ở những bệnh nhân lớn tuổi, những người có thể đã bị giảm chức năng thận khiến kết quả của các xét nghiệm sàng lọc thông thường (như urê huyết và creatinin huyết thanh) có thể không rõ ràng.

#### ***Độc tính tai/thần kinh***

Độc tính thần kinh, biểu hiện như tiền đình và/hoặc độc tính tai hai bên, có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Nguy cơ độc tính trên tai do aminoglycosid lớn hơn ở bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, và ở những người được cho dùng liều cao, hoặc ở những người có liệu trình điều trị kéo dài hơn 5 - 7 ngày, thậm chí ở những bệnh nhân khỏe mạnh. Điếc tần số cao thường xảy ra trước tiên và có thể được phát hiện chỉ bằng cách kiểm tra thính lực. Sự chóng mặt có thể xảy ra và có thể là bằng chứng của tổn thương tiền đình. Biểu hiện khác của độc thần kinh có thể bao gồm tê, ngứa da, co cơ và co giật. Nguy cơ độc tính trên tai do aminoglycosid tăng cùng với mức độ phơi nhiễm với nồng độ đỉnh cao liên tục hoặc nồng độ đáy cao. Bệnh nhân phát triển tổn thương ốc tai hoặc tiền đình có thể không có triệu chứng trong khi điều trị. Điếc hai bên không phục hồi một phần hay toàn phần hoặc ngừng chóng mặt có thể xảy ra sau khi thuốc đã bị ngưng. Độc tính trên tai do aminoglycosid thường không thể hồi phục.

#### ***Độc tính thần kinh cơ***

Giãn cơ và liệt hô hấp đã được báo cáo sau khi tiêm, nhỏ thuốc (như trong phẫu thuật chỉnh hình và rửa bụng hoặc trong điều trị tại chỗ viêm mù màng phổi), và sau khi uống aminoglycosid. Nên xem xét đến khả năng liệt hô hấp nếu aminoglycosid được sử dụng ở bất cứ đường nào, đặc biệt là ở những bệnh nhân dùng thuốc gây mê, tác nhân chẹn thần kinh cơ như tubocurarin, succinylcholin, decamethonium, atracurium, rocuronium, vecuronium hoặc ở bệnh nhân được truyền nhiều citrat – chống đông máu. Nếu phong tỏa thần kinh cơ xảy ra, các muối calci có thể đảo ngược liệt hô hấp, nhưng cũng có thể cần phải hỗ trợ hô hấp. Giãn cơ và tê liệt cơ bắp đã được chứng minh ở các động vật thí nghiệm với liều cao của amikacin.

Amikacin không được sử dụng ở bệnh nhân bị nhược cơ. Các aminoglycosid nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có rối loạn cơ bắp như Parkinson vì những thuốc này có thể làm nặng thêm yếu cơ do tác động giống thuốc giãn cơ trên các khớp nối thần kinh.

#### ***Phản ứng dị ứng***

Việc sử dụng amikacin ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với các aminoglycosid hoặc ở những bệnh nhân có thể có tổn thương thận hoặc dây thần kinh số tám cận lâm sàng do việc sử dụng các tác nhân độc thận và/hoặc độc tai trước đó như streptomycin, dihydrostreptomycin, gentamicin, tobramycin, kanamycin, neomycin, polymyxin B, colistin, cephaloridin hoặc viomycin cần được xem xét một cách thận trọng, vì độc tính có thể gia tăng. Ở những bệnh nhân này, amikacin chỉ nên được dùng khi, theo ý kiến của các bác sĩ, những ích lợi điều trị lớn hơn những rủi ro tiềm ẩn.

Các liều lớn amikacin dùng trong quá trình phẫu thuật gây ra hội chứng nhược cơ thoáng qua.

#### ***Sử dụng cho trẻ em***

Các aminoglycosid nên được sử dụng thận trọng ở những trẻ sinh non và trẻ sơ sinh vì thận của các bệnh nhân này chưa trưởng thành và dẫn đến kéo dài thời gian bán thải trong huyết thanh của các loại thuốc này.

#### ***Khác***

Các aminoglycosid được hấp thu một cách nhanh chóng và hầu như hoàn toàn khi chúng được dùng tại chỗ, ngoại trừ đường tiết niệu, kết hợp với các quy trình phẫu thuật. Điếc không hồi

phục, suy thận và tử vong do giãn cơ đã được báo cáo sau khi dùng chế phẩm aminoglycosid tưới rửa các phẫu thuật, kể cả phẫu thuật lớn và nhỏ.

Cũng như với các kháng sinh khác, việc sử dụng amikacin có thể dẫn đến phát triển quá mức của các sinh vật không nhạy cảm. Nếu điều này xảy ra, nên tiến hành điều trị thích hợp.

Nhồi máu võng mạc đôi khi dẫn đến mất tầm nhìn vĩnh viễn đã được báo cáo sau khi tiêm amikacin vào dịch kính.

#### **Thông tin tá dược**

Dung dịch tiêm amikacin 250 mg/ml chứa 12,88 mg natri trên mỗi lọ 2 ml, tương đương với 0,6% mức tiêu thụ tối đa hàng ngày của WHO là 2 g natri cho một người lớn.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC**

Nên tránh việc sử dụng đồng thời hoặc nối tiếp các tác nhân gây độc thần kinh, độc tai hoặc độc thận khác, đặc biệt như bacitracin, cisplatin, amphotericin B, ciclosporin, tacrolimus, cephaloridin, paromomycin, viomycin, polymyxin B, colistin, vancomycin, hoặc các aminoglycosid khác, cả sử dụng toàn thân hoặc tại chỗ do có tiềm năng về các tác dụng không mong muốn. Trường hợp bắt buộc phải sử dụng, phải theo dõi thật cẩn thận.

Tăng độc tính trên thận đã được ghi nhận sau khi tiêm đồng thời kháng sinh aminoglycosid và cephalosporin. Sử dụng cephalosporin đồng thời có thể nâng cao định lượng mức creatinin huyết thanh một cách sai lệch.

Việc sử dụng đồng thời bột pha tiêm Orlobin với các thuốc lợi tiểu mạnh (acid ethacrynic hoặc furosemid) nên tránh bởi vì chúng có thể gây độc tính trên tai. Ngoài ra, khi tiêm tĩnh mạch, thuốc lợi tiểu có thể làm tăng độc tính aminoglycosid bằng cách thay đổi nồng độ kháng sinh trong huyết thanh và mô.

*In vitro*, phối hợp của aminoglycosid với các kháng sinh betalactam (penicillin hay cephalosporin) có thể dẫn đến bất hoạt lẫn nhau đáng kể. Cũng có thể xảy ra sự giảm hoạt tính trong huyết thanh khi một aminoglycosid hoặc thuốc loại penicillin được sử dụng *in vivo* bằng đường riêng biệt. Bất hoạt của các aminoglycosid chỉ có ý nghĩa lâm sàng ở những bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm nghiêm trọng. Bất hoạt có thể tiếp diễn trong các mẫu dịch cơ thể thu thập cho xét nghiệm, dẫn đến kết quả đo aminoglycosid không chính xác. Các mẫu vật đó phải được xử lý đúng cách (định lượng kịp thời, đông lạnh, hoặc xử lý bằng beta-lactamase).

Có sự gia tăng nguy cơ hạ calci máu khi aminoglycosid được dùng với bisphosphonat.

Có sự gia tăng nguy cơ nhiễm độc thận và có thể độc tính trên tai khi aminoglycosid được dùng với các hợp chất platin.

Việc sử dụng trong phúc mạc của amikacin không được khuyến cáo ở những bệnh nhân bị ảnh hưởng của thuốc mê, thuốc giãn cơ (bao gồm ether, halothan, d-tubocurarin, succinylcholin và decamethonium) vì giãn cơ và hậu quả suy hô hấp có thể xảy ra.

Indomethacin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của amikacin ở trẻ sơ sinh

### **SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ**

#### **Thời kỳ mang thai:**

Tính an toàn của amikacin trong thai kỳ vẫn chưa được thiết lập. Amikacin chỉ nên dùng cho phụ nữ có thai và trẻ sơ sinh khi thật cần thiết và dưới sự giám sát y tế.

Có ít dữ liệu về sử dụng aminoglycosid trong thai kỳ. Aminoglycosid có thể gây hại cho thai nhi.

Aminoglycosid qua nhau thai và đã có báo cáo về diếc hai bên bẩm sinh không thể phục hồi ở các trẻ em có mẹ dùng streptomycin trong thai kỳ. Mặc dù tác dụng không mong muốn trên thai nhi hay trẻ sơ sinh không được báo cáo ở những phụ nữ mang thai được điều trị bằng các aminoglycosid khác, nhưng khả năng gây hại vẫn tồn tại. Trong các nghiên cứu về độc tính sinh sản ở chuột, không thấy báo cáo về các tác động trên khả năng sinh sản hoặc độc tính thai nhi. Nếu amikacin được sử dụng trong khi mang thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi đang dùng thuốc này, cần thông báo cho bệnh nhân về những mối nguy hiểm tiềm ẩn cho thai

nhì.

**Thời kỳ cho con bú:**

Amikacin được bài tiết qua sữa mẹ. Nên quyết định ngưng cho con bú hay ngừng điều trị.

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

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc đã được thực hiện. Do xảy ra một số phản ứng bất lợi, khả năng lái xe và sử dụng máy móc có thể bị suy giảm.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Tần số: rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ), phổ biến ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), hiếm ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), rất hiếm ( $< 1/10000$ ) và chưa biết (không được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

| Hệ thống cơ quan                         | Tần số    | Phản ứng phụ                                                                                     |
|------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng       | Ít gặp    | Sự bội nhiễm của các vi khuẩn kháng thuốc hay nấm                                                |
| Rối loạn máu và hệ bạch huyết            | Hiếm gặp  | Thiếu máu, tăng bạch cầu ưa eosin                                                                |
| Rối loạn hệ thống miễn dịch              | Chưa biết | Phản ứng phản vệ (phản ứng phản vệ, sốc phản vệ và phản ứng dạng phản vệ), quá mẫn               |
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng        | Hiếm gặp  | Giảm magnesi huyết                                                                               |
| Rối loạn hệ thống thần kinh              | Chưa biết | Bại liệt                                                                                         |
|                                          | Hiếm gặp  | Run, dị cảm, đau đầu, rối loạn tiền đình                                                         |
| Rối loạn mắt                             | Hiếm gặp  | Mù, nhòe máu võng mạc                                                                            |
| Rối loạn tai và tai trong                | Hiếm gặp  | Ù tai, giảm âm                                                                                   |
|                                          | Chưa biết | Điếc, điếc thần kinh giác quan                                                                   |
| Rối loạn mạch máu                        | Hiếm gặp  | Hạ huyết áp                                                                                      |
| Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất | Chưa biết | Ngưng thở, co thắt phế quản                                                                      |
| Rối loạn tiêu hóa                        | Ít gặp    | Buồn nôn, nôn                                                                                    |
| Các rối loạn da và mô dưới da            | Ít gặp    | Phát ban                                                                                         |
|                                          | Hiếm gặp  | Ngứa, nổi mề đay                                                                                 |
| Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương  | Hiếm gặp  | Đau khớp, co giật cơ bắp                                                                         |
| Rối loạn thận và tiết niệu               | Chưa biết | Suy thận cấp tính, độc thận, các tế bào trong nước tiểu                                          |
|                                          | Hiếm gặp  | Giảm niệu, tăng creatinin máu, albumin niệu, tăng urê huyết, hồng cầu, bạch cầu trong nước tiểu. |
| Rối loạn tại chỗ và toàn thân            | Hiếm gặp  | Sốt                                                                                              |

Tất cả các aminoglycosid có khả năng gây độc tính trên tai, độc tính thận, và giãn cơ. Những độc tính xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân suy thận, ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc độc tai hoặc độc thận khác, và ở những bệnh nhân được điều trị trong thời gian dài hơn và/hoặc với liều cao hơn khuyến nghị (xem phần Cảnh báo và thận trọng)

Các thay đổi chức năng thận thường hồi phục khi ngưng thuốc.

Tác động độc hại trên các dây thần kinh sọ não thứ tám có thể dẫn đến việc mất thính giác, mất thăng bằng, hoặc cả hai. Amikacin chủ yếu ảnh hưởng đến chức năng thính giác. Thiệt hại bao gồm điếc tần số cao, thường xảy ra trước khi mất thính giác lâm sàng và có thể được phát hiện bằng cách kiểm tra thính lực (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Nhòe máu võng mạc đôi khi dẫn đến mất tầm nhìn vĩnh viễn đã được báo cáo sau khi tiêm amikacin vào mắt.

Liều lượng và các biện pháp phòng ngừa được khuyến cáo theo tỷ lệ các phản ứng độc hại, chẳng hạn như ù tai, chóng mặt, và điếc một phần có hồi phục, phát ban da, sốt do thuốc, nhức đầu, dị cảm, buồn nôn và ói mửa thấp hơn.

Các dấu hiệu trong nước tiểu của việc kích ứng thận (albumin, trụ khuôn và tế bào hồng cầu hay bạch cầu), tăng urê huyết và thiếu niệu đã được báo cáo mặc dù chúng rất hiếm.

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong trường hợp quá liều có nguy cơ chung độc thận, độc tai và độc thần kinh (tắc nghẽn thần kinh cơ).

Tắc nghẽn thần kinh cơ có ngừng hô hấp cần điều trị thích hợp bao gồm sự ứng dụng của ion canxi (ví dụ: dưới dạng gluconat hoặc lactobionat trong dung dịch 10 - 20%).

Trong trường hợp quá liều hay phản ứng độc hại, thẩm phân phúc mạc hoặc chạy thận nhân tạo sẽ hỗ trợ trong việc loại bỏ các amikacin trong máu. Lượng amikacin cũng giảm trong lọc máu động tĩnh mạch liên tục. Ở trẻ sơ sinh, việc thay máu cũng có thể được xem xét.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

*Nhóm dược lý:* Kháng sinh aminoglycosid

*Mã ATC:* J01GB06

*Dược lý và cơ chế tác dụng:*

Amikacin là một kháng sinh aminoglycosid bán tổng hợp có nguồn gốc từ Kanamycin A. Nó có phổ kháng khuẩn rộng trên vi khuẩn gram âm, bao gồm *Pseudomonas*, *E. coli* và một số vi khuẩn gram dương như *Staphylococcus aureus*.

Kháng sinh aminoglycosid là kháng sinh diệt khuẩn. Mặc dù cơ chế hoạt động chính xác không được làm sáng tỏ hoàn toàn, thuốc dường như ức chế tổng hợp protein ở vi khuẩn nhạy cảm bởi gắn kết không phục hồi với tiểu đơn vị 30S ribosome.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Amikacin nhanh chóng được hấp thu sau tiêm bắp. Nồng độ đỉnh trong huyết tương tương đương với khoảng 20 mg/ml, đạt được là một giờ sau khi tiêm bắp liều 500 mg, giảm xuống còn khoảng 2 mcg/ml 10 giờ sau khi tiêm.

Không quá hai mươi phần trăm liên kết với protein huyết thanh và nồng độ trong huyết thanh duy trì trong vòng 10 đến 12 giờ ở vi khuẩn nhạy cảm.

Liều duy nhất 500 mg truyền tĩnh mạch trong khoảng 30 phút cho nồng độ đỉnh trong huyết thanh trung bình là 38 µg/ml. Truyền lặp lại không gây tích lũy thuốc ở người lớn có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, chức năng thận giảm sẽ dẫn đến tích lũy.

Ở người lớn có chức năng thận bình thường, nửa đời bán thải trong huyết tương của amikacin thường là 2 - 3 giờ. 94 - 98% của một liều duy nhất tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch amikacin được bài tiết không đổi qua lọc cầu thận trong vòng 24 giờ. Nồng độ trong nước tiểu của amikacin trung bình là 563 µg/ml trong 6 giờ đầu tiên sau một liều duy nhất 250 mg tiêm bắp và 163 µg/ml trong 6 - 12 giờ. Sau một liều duy nhất 500 mg tiêm bắp, nồng độ trong nước tiểu trung bình là 832 µg/ml ở người lớn có chức năng thận bình thường.

Amikacin dễ dàng khuếch tán qua dịch ngoại bào và được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi, chủ yếu qua lọc cầu thận. Nó được tìm thấy trong dịch màng phổi, nước ối và trong khoang phúc mạc sau tiêm.

Dữ liệu từ nhiều thử nghiệm liều hàng ngày cho thấy nồng độ trong dịch tủy sống ở trẻ sơ sinh bình thường khoảng 10-20% nồng độ huyết thanh và đạt tới 50% trong viêm màng não.

### *Tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch*

Ở trẻ sơ sinh và đặc biệt là ở trẻ sinh non, việc đào thải qua thận của amikacin giảm.

Trong một nghiên cứu duy nhất ở trẻ sơ sinh (1 - 6 ngày tuổi) nhóm theo cân nặng (< 2000, 2000 - 3000 và > 3000 g). Amikacin được tiêm bắp và/hoặc tiêm tĩnh mạch với liều 7,5 mg/kg. Độ thanh thải ở trẻ sơ sinh > 3000 g là 0,84 ml/phút/kg và nửa đời thải trừ cuối cùng là khoảng

7 giờ. Trong nhóm này, thể tích phân bố ban đầu và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định tương ứng là 0,3 ml/kg và 0,5 mg/kg. Trong nhóm với cân nặng sơ sinh thấp hơn, độ thanh thải/kg thấp hơn và thời gian bán thải kéo dài hơn. Liều lặp lại mỗi 12 giờ trong tất cả các nhóm trên không chứng minh có tích lũy sau 5 ngày.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 1 lọ 2ml

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 30<sup>0</sup>C

**HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:**

BP 2019

**SẢN XUẤT TẠI HY LẠP BỞI**

**HELP S.A**

Pedini Ioanninon, Ioannina, 45500, GREECE