

**BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 3120 /QLD-ĐK  
V/v cấp nhật mẫu nhãn và tờ hướng  
dẫn sử dụng

Hà Nội, ngày 21 tháng 5 năm 2019

Kính gửi: Công ty cổ phần dược phẩm Trung ương 1 - Pharbaco  
Địa chỉ: 160 - Tôn Đức Thắng - Đống Đa - Hà Nội.

Ngày 17/07/2018, Cục Quản lý Dược nhận được đơn đăng ký thay đổi đề  
ngày 13/06/2018 và các tài liệu có liên quan của công ty (số tiếp nhận  
2446/TĐTN) về việc cấp nhật mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc  
sản xuất trong nước đã được cấp số đăng ký lưu hành.

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ trưởng Bộ  
Y tế quy định việc đăng ký thuốc; Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày  
18/01/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm  
thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản  
lý Dược có ý kiến như sau:

1. Đồng ý để công ty được cấp nhật mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng  
đối với thuốc Tilmizin 300, số đăng ký: VD-30542-18.

Hướng dẫn sử dụng, mẫu nhãn thay đổi được đóng dấu xác nhận của Cục  
Quản lý Dược kèm theo Công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên  
như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối  
với thuốc lưu hành trên thị trường và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này  
đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

2. Công ty chỉ được sản xuất và lưu hành thuốc đối với các nội dung đã đề  
nghị thay đổi sau khi đã tự hoàn thiện các nội dung quy định tại mục số 3 của  
công văn này.

3. Trong thời hạn 06 tháng kể từ ngày ký công văn này, yêu cầu công ty  
phải hoàn thành việc bổ sung trong hồ sơ lưu của công ty các phần hồ sơ có liên  
quan đến nội dung cấp nhật mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng, cụ thể như sau:

- Bổ sung bảng so sánh chi tiết các nội dung thay đổi trong tờ hướng  
dẫn sử dụng so với các nội dung đã được phê duyệt.
- Đơn đăng ký thay đổi: mục B2.2: Đề nghị phân loại thuốc kê đơn.

Các nội dung công ty tự bổ sung, hoàn thiện cho hồ sơ của thuốc này  
được dùng làm bằng chứng xuất trình trước cơ quan có thẩm quyền khi kiểm tra  
về hồ sơ đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

4. Sau 06 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty phải sản xuất thuốc theo các nội dung đã được phê duyệt thay đổi.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

**Nơi nhận:**

- Như trên;
- CT.Vũ Tuấn Cường (để b/c);
- Sở Y tế TP.Hà Nội;
- Lưu: VT, ĐK (Chỉ).

**KT. CỤC TRƯỞNG  
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



**Nguyễn Tất Đạt**

Mẫu hộp thuốc tiêm **TILMIZIN 300** - Hộp 10 ống/3ml (Tỷ Lệ 100%)



Rx  
**TILMIZIN 300 & 150**

**HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC**

*ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM.*

*ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.*

*THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.*

**1. Thành phần công thức thuốc:**

**Tilmizin 150**

Thành phần dược chất: Netilmicin (dưới dạng Netilmicin sulfat).....150 mg

Thành phần tá dược: Natri metabisulfít, nipagin, nipasol, natri citrat, acid citric, nước cất pha tiêm vừa đủ 1 ống 1,5ml.

**Tilmizin 300**

Thành phần dược chất Netilmicin (dưới dạng Netilmicin sulfat).....300 mg

Thành phần tá dược: Natri metabisulfít, nipagin, nipasol, natri citrat, acid citric, nước cất pha tiêm vừa đủ 1 ống 3,0ml.

**2. Dạng bào chế:** Dung dịch tiêm.

Thuốc tiêm dạng dung dịch trong suốt, đựng trong ống thủy tinh màu nâu, đáy bằng hàn kín.

**3. Chỉ định:**

Nhiễm khuẩn da, mô mềm.

Nhiễm khuẩn ổ bụng.

Nhiễm khuẩn hô hấp dưới.

Nhiễm khuẩn tiết niệu.

Nhiễm khuẩn huyết

Bệnh lậu.

Netilmicin được chỉ định thay thế cho amikacin trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn nhạy cảm đã kháng gentamicin và tobramycin. Trong đa số trường hợp, netilmicin nên phối hợp với các kháng sinh khác nhưng phải tiêm riêng rẽ, không pha cùng chung trong một xi lanh hay chai truyền. Chỉ sử dụng netilmicin đơn độc trong trường hợp điều trị một số nhiễm trùng đường niệu (viêm thận – bể thận cấp ở người lớn và trẻ em, đặc biệt với bệnh nhân dị ứng với kháng sinh beta-lactam hoặc đã kháng cephalosporin thế hệ 3).

**4. Cách dùng, liều dùng:**

Netilmicin được dùng dưới dạng muối sulfat nhưng liều được biểu thị dưới dạng netilmicin. cl.

**Người lớn:**

Thuốc thường dùng tiêm bắp với liều 4-7,5mg/kg/ngày, một lần duy nhất hoặc có thể chia đều cách nhau 8 hoặc 12 giờ.

Trong tất cả các trường hợp bệnh nhân nặng có nguy cơ làm tăng thể tích phân bố (Vd) và/hoặc nhiễm trùng vi khuẩn có giá trị MIC tăng, cần phải dùng liều tối đa, đặc biệt khi bắt đầu đợt điều trị.

Liều dùng trên có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong 3-5 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong vòng 30 phút – 2 giờ, pha trong 50 – 200 ml dịch truyền tương hợp. Chống chỉ định tiêm dưới da vì có nguy cơ gây hoại tử da. 102

Thời gian điều trị của netilmicin thường không quá 5 ngày.



**Trẻ em:**

Trẻ đẻ non và sơ sinh dưới 1 tuần tuổi: 3 mg/kg, 12 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh trên 1 tuần tuổi: 2,5 – 3mg/kg, 8 giờ/lần.

Trẻ nhỏ: 2,0 – 2,5 mg/kg, 8 giờ/lần

Giám sát điều trị bằng nồng độ thuốc trong huyết thanh:

Netilmicin cũng như các kháng sinh aminoglycosid khác là thuốc có phạm vi điều trị hẹp. Tại các cơ sở khám chữa bệnh có khả năng định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh, việc xác định nồng độ đỉnh trong huyết tương ngay sau khi tiêm mũi đầu tiên được khuyến cáo trên tất cả các bệnh nhân nặng, đặc biệt khi có thay đổi về thông số được động học (tăng thể tích phân bố Vd kèm theo hoặc không kèm theo giảm khả năng phân bố thuốc vào các mô): Sốc nhiễm khuẩn, bỏng, sốt giảm bạch cầu trung tính, bệnh nhân thở máy ở đơn vị điều trị tích cực, bệnh nhân béo phì, chấn thương, xơ nang... Việc xác định nồng độ đỉnh phải được tiến hành trong 30 phút sau khi kết thúc truyền thuốc. Nếu kết quả thấp hơn so với nồng độ đỉnh  $C_{max}$  cần đạt tới của netilmicin (30-40 mg/lít) thì cần phải tăng liều thuốc ở lần tiêm truyền sau. Việc xác định nồng độ đáy của thuốc chỉ cần thiết khi độ dài đợt điều trị > 5 ngày (tiến hành đánh giá sau 48 giờ điều trị) hoặc trong trường hợp có suy giảm chức năng thận và cần phải được tiến hành 2 lần/ tuần cùng với việc đánh giá chức năng thận. Nếu nồng độ đáy của thuốc đo được cao hơn nồng độ đáy  $C_{min}$  của netilmicin (<0,5 mg/lít) thì cần phải tăng khoảng cách giữa các lần đưa thuốc.

**Bệnh nhân suy thận:**

Cần hiệu chỉnh liều và kiểm tra định kỳ chức năng thận, chức năng thính giác và giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh trong trường hợp có thể thực hiện được xét nghiệm này.

Hiệu chỉnh liều theo nồng độ creatinin huyết thanh: có thể chọn 1 trong 2 cách sau:

Cách 1: Giữ nguyên liều 2 mg/kg và kéo dài khoảng cách các lần tiêm. Khoảng cách (tính theo giờ) giữa 2 lần tiêm được tính bằng cách nhân giá trị của creatinin huyết thanh (mg/ml) với 0,8. [ quy đổi creatinin huyết thanh (mg/ml) = creatinin huyết thanh (micromol/lít) x 88,4].

Cách 2: Giữ nguyên khoảng cách tiêm là 8 giờ nhưng giảm liều. Trường hợp này, sau khi tiêm một liều nạp ban đầu 2 mg/kg, cứ 8 giờ tiêm 1 lần 1 liều đã hiệu chỉnh bằng cách chia liều nạp cho 1/10 trị số creatinin huyết thanh (tính theo đơn vị mg/dl).

Hiệu chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin: tiêm một liều nạp ban đầu 2 mg/kg. Sau đó, cứ 8 giờ một lần, tiêm các liều được tính theo công thức như sau:

$$2\text{mg/kg} \times \frac{\text{Giá trị } Cl_{cr} \text{ của bệnh nhân (ml/phút)}}{\text{Giá trị bình thường của } Cl_{cr} (100\text{ml/phút)}}$$

Bệnh nhân thẩm tách máu định kỳ:

Tiêm tĩnh mạch chậm liều 2mg/kg vào cuối mỗi buổi thẩm tách máu.

Sử dụng tổng liều 1 lần trong ngày có thể được áp dụng cho các bệnh nhân dưới 65 tuổi, có chức năng thận bình thường, thời gian điều trị không quá 10 ngày, không có biểu hiện giảm bạch cầu, nhiễm khuẩn không nghi ngờ do vi khuẩn Gram dương, *Pseudomonas* hoặc *Serratia spp.*, với các trường hợp này, sử dụng liều 1 lần trong ngày đem lại hiệu quả tương đương nhưng dung nạp tốt hơn so với cách dùng mỗi 8 giờ hay 12 giờ

**5. Chống chỉ định:**

Quá mẫn với netilmicin, các kháng sinh nhóm aminoglycosid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Nhược cơ nặng.

Dùng đồng thời với các kháng sinh aminoglycosid khác.

**6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

Do độc tính của netilmicin giống như các aminoglycosid khác, thận trọng khi sử dụng netilmicin ở người cao tuổi hoặc ở bệnh nhân có suy thận mắc kèm. Độc tính trên thận thường liên quan đến sử dụng liều cao, điều trị kéo dài, đã có thay đổi chức năng thận trước đó, trên bệnh nhân rối loạn huyết động hoặc phối hợp với các thuốc khác có độc tính trên thận. Cần giảm liều netilmicin tùy theo tuổi và mức độ suy thận. Suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi thường liên quan đến tuổi. Vì vậy không dùng liều quá cao netilmicin cho người cao tuổi và cần theo dõi chức năng thận dựa trên  $Cl_{cr}$  tính toán theo công thức:

$$Cl_{cr} \text{ (ml/phút)} = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng (kg)} \times 0,85 \text{ (đối với nữ)}}{\text{Nồng độ Creatinin huyết thanh } (\mu\text{mol/l}) \times 0,81}$$

Cần thận trọng sử dụng netilmicin ở trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh, vì chức năng thận ở đối tượng này chưa hoàn thiện làm kéo dài thời gian bán thải của thuốc, tăng nguy cơ gây độc tính. Liều dùng ở trẻ em cần thay đổi cho phù hợp (xem liều dùng và cách dùng).

Mất nước và giảm khối lượng dịch ngoại bào cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ gây độc cho bệnh nhân.

Netilmicin nên được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân có rối loạn thần kinh – cơ như nhược cơ, bệnh Parkinson, vì thuốc này có thể làm yếu cơ nặng do tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh – cơ tương tự curar. Thận trọng khi sử dụng đồng thời netilmicin với các thuốc gây mê hoặc ức chế thần kinh – cơ.

Natri metabisulfit có trong thuốc tiêm netilmicin sulfat có thể gây các phản ứng dạng dị ứng, sốc phản vệ hoặc co thắt phế quản ở một số bệnh nhân nhạy cảm.

Thận trọng sử dụng netilmicin ở bệnh nhân có bất thường thính giác hoặc rối loạn tiền đình. Độc tính trên thính giác thường xuất hiện khi sử dụng liều cao, điều trị kéo dài, đã có thay đổi chức năng thận trước đó hoặc phối hợp với các thuốc khác có độc tính trên thính giác.

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

Tác động của thuốc lên phụ nữ mang thai: Netilmicin qua được nhau thai và có thể gây độc với thận và thính giác của thai nhi. Do đó, cần nhắc chỉ dùng netilmicin cho những bệnh nặng đe dọa tính mạng mà các thuốc khác không thể sử dụng được hoặc không còn hiệu lực sau khi đã cân nhắc kỹ nguy cơ/lợi ích. Trong trường hợp phải sử dụng kháng sinh này, cần giám sát chặt chẽ chức năng thận và thính giác của trẻ sơ sinh.

Tác động của thuốc lên phụ nữ cho con bú: Các aminoglycosid được bài tiết vào sữa với lượng nhỏ. Nguy cơ khi sử dụng chủ yếu liên quan đến sự thay đổi vi khuẩn chí trong đường tiêu hóa của trẻ. Có thể sử dụng trong trường hợp điều trị ngăn ngừa và chức năng thận của người mẹ bình thường. Trong trường hợp có rối loạn tiêu hóa ở trẻ bú mẹ (tiêu chảy, nhiễm nấm ruột), cần dừng cho trẻ bú ngay lập tức.

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

Netilmicin có thể gây chóng mặt, mất ngủ, bồn chồn, lo lắng, tình trạng mơ màng, sốt, ảnh hưởng đến việc điều khiển xe cộ hay vận hành máy móc.

**9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

Sử dụng netilmicin với kháng sinh aminoglycosid khác hoặc capreomycin sẽ làm tăng độc tính trên thính giác, trên thận và ức chế thần kinh – cơ. Hơn nữa, nếu sử dụng đồng thời hai aminoglycosid có

thể làm giảm khả năng thẩm thấu vào trong tế bào vi khuẩn do cơ chế cạnh tranh. Vì vậy chống chỉ định dùng đồng thời netilmicin với các kháng sinh này.

Không nên phối hợp netilmicin với kháng sinh polymyxin (đường tiêm) do tăng nguy cơ độc tính trên thận trừ trường hợp kết quả thử độ nhạy cảm cho thấy không còn biện pháp phối hợp kháng sinh khác nào cho bệnh nhân.

Không nên dùng phối hợp netilmicin với độc tố botulinum do tăng tác dụng của độc tố này. Nên lựa chọn kháng sinh khác thay thế.

Sử dụng đồng thời netilmicin và các kháng sinh nhóm beta-lactam làm tăng nguy cơ độc tính trên thận. Vì vậy, cần theo dõi chức năng thận trước và trong quá trình điều trị cho bệnh nhân và hiệu chỉnh liều trong trường hợp cần thiết.

Phối hợp aminoglycosid với vancomycin trong điều trị viêm màng trong tim nhiễm khuẩn do *Streptococci*, *Corynebacteria* hoặc nhiễm tụ cầu kháng thuốc có khả năng tăng độc tính trên thận hoặc thính giác. Cần theo dõi chức năng thận, giám sát nồng độ thuốc để hiệu chỉnh liều của netilmicin.

Sử dụng đồng thời kháng sinh aminoglycosid nói chung với methoxyfluran hoặc polymyxin làm tăng độc tính trên thận hoặc ức chế dẫn truyền thần kinh – cơ. Dùng một số thuốc gây mê cấu trúc hydrocarbon halogen hóa, thuốc giảm đau opioid, các thuốc ức chế thần kinh – cơ hoặc truyền máu chống đông có citrat đồng thời với kháng sinh aminoglycosid có nguy cơ ức chế thần kinh – cơ, gây yếu hoặc liệt cơ hô hấp, dẫn đến suy hô hấp. Do đó, thận trọng sử dụng netilmicin đồng thời với các thuốc trên trong quá trình phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật, theo dõi mức độ giãn cơ cuối phẫu thuật. Thận trọng khi sử dụng netilmicin đồng thời với các thuốc lợi tiểu quai như acid ethacrinic, furosemid, bumetamid do các thuốc này làm tăng nồng độ của netilmicin trong mô và huyết thanh, dẫn đến hiệp đồng làm tăng độc tính của netilmicin.

Sử dụng đồng thời netilmicin và các thuốc chống hủy xương nhóm bisphosphonat có nguy cơ hạ calci máu nghiêm trọng do tác dụng làm giảm calci máu của hai thuốc. Thận trọng khi sử dụng kết hợp các thuốc này và theo dõi chặt chẽ nồng độ calci và magnesi huyết của bệnh nhân.

Thận trọng khi phối hợp netilmicin với amphotericin B, ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, các dẫn chất platin (cisplatin, oxaliplatin) do có khả năng tăng độc tính trên thận, đặc biệt trên các bệnh nhân đã có suy giảm chức năng thận trước đó.

Tương kỵ:

Khi trộn chung với các kháng sinh nhóm beta – lactam, aminoglycosid bị mất hoạt tính. Không trộn chung trong cùng một bơm tiêm, chai hoặc túi truyền dịch. Nếu phải dùng đồng thời aminoglycosid với kháng sinh nhóm beta-lactam, cần tiêm ở 2 vị trí khác nhau. Nếu điều này không thể thực hiện được, phải tráng sạch dây truyền bằng dung môi tương hợp giữa các lần đưa thuốc.

Netilmicin cũng được ghi nhận không tương hợp với furosemid, heparin và phức hợp vitamin B.

#### 10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

ADR của netilmicin tương tự gentamicin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thận: có thể suy thận cấp, đôi nhiều hoặc đôi ít, khát nước.

Thần kinh: co thắt cơ, co giật.

Ôc tai tiền đình: nghe kém, ù tai, chóng mặt, hoa mắt, nôn, buồn nôn.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Quá mẫn: Ngứa, ban da, phù.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh – cơ: Liệt cơ hô hấp, yếu cơ.

Mắt: rối loạn thị giác.

Tuần hoàn: hạ huyết áp

Huyết học: tăng bạch cầu ái toan

Chuyển hóa: tăng đường huyết, tăng kali huyết, tăng transaminase huyết thanh.

#### 11. **Quá liều và cách xử trí:**

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Chỉ điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thăm tách máu hoặc thăm phân phúc mạc để tăng loại thuốc ra khỏi máu.

Dùng thuốc kháng cholinesterase, muối calci, kết hợp với thông khí nhân tạo để điều trị tình trạng yếu hoặc liệt cơ hô hấp.

#### 12. **Độc tính dược lực học:**

Netilmicin là một kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn bằng cách ức chế quá trình sinh tổng hợp protein của vi khuẩn. Netilmicin tác động ở nồng độ thấp chống lại nhiều loại vi khuẩn gây bệnh bao gồm: *Escherichia coli*, các vi khuẩn nhóm *Klebsiella-Enterobacter-Serratia, Citrobacter* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa* và *Neisseria gonorrhoeae*. Netilmicin cũng có tác động *in vitro* trên các vi khuẩn phân lập *Hemophilus influenzae, Salmonella* sp., *Shigella* sp., và trên *Staphylococcus* tạo penicillinase và không tạo penicillinase kể cả các chủng kháng methicilin. Một số chủng thuộc *Providencia* sp., *Acinetobacter* sp., và *Aeromonas* sp. cũng nhạy cảm với netilmicin.

Trên *in vitro*, nhiều dòng vi khuẩn đề kháng với các aminoglycosid khác, ví dụ như kanamycin, gentamicin, tobramycin và sisomicin vẫn nhạy cảm với netilmicin.

Sự phối hợp netilmicin và penicillin G tạo một tác động diệt khuẩn hiệp đồng chống lại phần lớn các chủng *Streptococcus faecalis (Enterococcus)*. Tác động phối hợp của netilmicin và carbenicillin hoặc ticarcillin có tính hiệp đồng trên nhiều chủng *Pseudomonas aeruginosa*. Hơn nữa, nhiều chủng có lập *Serratia* đề kháng với nhiều kháng sinh bị ức chế bởi tác động hiệp đồng của netilmicin và carbenicillin, azlocillin, methicillin, cefamandol, cefotaxim hay moxalactam.

#### 13. **Độc tính dược động học:**

Hấp thu: Netilmicin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi tiêm bắp, tuy nhiên, tốc độ hấp thu thay đổi tùy theo vị trí tiêm. Sau khi tiêm bắp netilmicin liều 2 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 0,5 – 1 giờ là 7 µg/ml, tương tự như sau khi truyền tĩnh mạch cùng liều trong một giờ. Khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trong huyết tương có thể cao gấp 2 -3 lần so với truyền tĩnh mạch cùng liều. Tiêm liều chuẩn ngày 1 lần có thể đạt nồng độ đỉnh khoảng 20 -30 µg/ml. Nếu tiêm netilmicin liều thông thường, cách 12 giờ/ lần, nồng độ ổn định đạt được vào ngày thứ 2 cao hơn khoảng 20% nồng độ sau liều đầu tiên.

Phân bố: Netilmicin được phân bố chủ yếu vào dịch ngoại bào của nhiều mô và dịch trong cơ thể: huyết tương, dịch màng bụng, dịch màng tim, dịch màng phổi, dịch viêm ổ áp xe, hoạt dịch. Nồng độ thuốc thấp trong mắt, sữa, dịch tiết phế quản, đờm, dịch não tủy. Netilmicin không vượt qua hàng rào máu – não ở liều điều trị thông thường dành cho người lớn, tuy nhiên, một lượng nhỏ thuốc qua được màng não khi màng não bị viêm. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy ở trẻ sơ sinh cao hơn ở người lớn. Netilmicin cũng được phân bố ở các mô trong cơ thể, nồng độ cao trong gan, phổi và đặc biệt thận, nhưng thấp trong cơ, mỡ và xương. Netilmicin tích lũy trong cơ thể khi dùng thuốc nhiều lần trong ngày, chủ yếu trong tế bào vỏ thận. Tương tự các aminoglycosid khác, netilmicin gắn với protein huyết tương ở tỷ lệ thấp (0 – 30%). Thể tích phân bố của netilmicin khoảng 0,16 – 0,34 lít/kg. Ở trẻ sơ sinh,  $V_d$  khoảng 0,56 lít/ kg.

Thải trừ: thời gian bán thải của netilmicin là 2 – 2,5 giờ, nó không phụ thuộc vào đường dùng nhưng phụ thuộc vào liều dùng, thuốc bài tiết qua thận dưới dạng không chuyển hóa chủ yếu bằng cơ chế lọc qua cầu thận. Tỷ lệ thuốc được tái hấp thu ở ống thận thấp. Khoảng 80% liều đưa vào được thải trừ ra nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Ở bệnh nhân suy thận : thời gian bán thải kéo dài tùy thuộc mức độ suy thận. Ở bệnh nhân có  $Cl_{cr}$  70 – 90ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>, thời gian bán thải khoảng 3,5 giờ. thời gian bán thải khoảng 42±10 giờ ở bệnh nhân vô hiệu.

Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ:

Ở trẻ sơ sinh trong tuần đầu sau khi sinh: thời gian bán thải của netilmicin tỷ lệ nghịch với cân nặng của cơ thể. Với trẻ nặng 1,5 – 2 kg, thời gian bán thải khoảng 8 giờ và với trẻ nặng 3 – 4 kg, thời gian bán thải khoảng 4,5 giờ. ở trẻ em và trẻ nhỏ trên 6 tuần tuổi, thời gian bán thải khoảng 1,5 – 2 giờ và không phụ thuộc vào cân nặng, tuổi hoặc số lượng liều.

Ở bệnh nhân bông: do tình trạng tăng chuyển hóa ở bệnh nhân bị bông nặng, thời gian bán thải của netilmicin có thể giảm rõ rệt và nồng độ thuốc trong huyết thanh có thể thấp hơn dự đoán.

Ở bệnh nhân sốt và thiếu máu: thời gian bán thải của netilmicin có thể ngắn hơn so với người bình thường, tuy nhiên, không cần hiệu chỉnh liều.

Ở bệnh nhân bị xơ nang: thời gian bán thải của netilmicin giảm ở trẻ em bị xơ nang. Ở trẻ không bị xơ nang, thời gian bán thải khoảng  $2,3 \pm 0,9$  giờ, còn ở trẻ bị xơ nang, thời gian bán thải khoảng  $1,4 \pm 0,3$  giờ.

Có thể loại thuốc khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu. Nồng độ thuốc trung bình trong huyết thanh giảm 63% sau khi thẩm tách máu kéo dài 8 giờ.

**14. Quy cách đóng gói:**

Hộp 10 ống, kèm hướng dẫn sử dụng thuốc.

**15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

Điều kiện bảo quản: nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

**16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:**

Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I - Pharbaco

160 Tôn Đức Thắng - Hà Nội - Việt Nam

Sản xuất tại: THANH XUÂN - SÓC SƠN - HÀ NỘI



14

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

### BIÊN BẢN

THẨM ĐỊNH HỒ SƠ THAY ĐỔI/ BỔ SUNG  
THUỐC TRONG NƯỚC ĐÃ ĐƯỢC CẤP SĐK LƯU HÀNH

#### I. THÔNG TIN CHUNG

- Tên Công ty đăng ký: Công ty cổ phần dược phẩm Trung ương 1 - Pharbaco  
Địa chỉ: 160 - Tôn Đức Thắng - Đống Đa - Hà Nội
- Tên Công ty sản xuất: Công ty cổ phần dược phẩm Trung ương 1 - Pharbaco  
Địa chỉ: Thôn Thạch Lỗi, xã Thanh Xuân, huyện Sóc Sơn, TP. Hà Nội
- Tên thuốc: Tilmizin 300
- Số đăng ký: VD-30542-18 Ngày cấp SĐK: 05/07/2018
- Công thức: Netilmicin (dưới dạng Netilmicin sulfat) 300 mg/3 ml - 300 mg/3 ml
- Dạng bào chế: Dung dịch tiêm
- Quy cách đóng gói: Hộp 10 ống x 3 ml
- Hạn dùng: 36 tháng
- Công văn đến số: 2446 Ngày đến: 17/07/2018

#### II. NỘI DUNG ĐỀ NGHỊ THAY ĐỔI/BỔ SUNG

*cập nhật mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng*

(Các nội dung khác đề nghị xem tại mục C - Đơn đăng ký thay đổi)

#### III. PHÂN LOẠI THAY ĐỔI

Thay đổi lớn

Thay đổi nhỏ cần phê duyệt

☐

Thay đổi chỉ cần thông báo

☒

Thay đổi khác

☐☐

9224

*[Signature]*



PHÂN Ý KIẾN CHUYÊN GIA THẨM ĐỊNH TIÊU BAN DƯỢC LÝ

→ Đã cập nhật TT 01/18.

| Tên chuyên gia | Chữ ký                                                                            | Ngày thẩm định | Nội dung đề xuất |                                     |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|-------------------------------------|
| Vu Thị Tiên    |  | 26/7/18        | Đồng ý           | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                |                                                                                   |                | Bổ sung          | <input type="checkbox"/>            |
|                |                                                                                   |                | Không đồng ý     | <input type="checkbox"/>            |

Ý kiến thẩm định hồ sơ bổ sung của chuyên gia

| Thẩm định hồ sơ bổ sung |         | Tên chuyên gia | Chữ ký | Nội dung đề xuất |         |              |
|-------------------------|---------|----------------|--------|------------------|---------|--------------|
| Lần                     | Ngày TD |                |        | Đồng ý           | Bổ sung | Không đồng ý |
| 1                       |         |                |        |                  |         |              |
| 2                       |         |                |        |                  |         |              |