

Rx **AMPHOTRET**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Bột đông khô pha tiêm, truyền tĩnh mạch.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất:

Mỗi lọ chứa: Amphotericin B 50 mg.

Thành phần tá dược:

Natri deoxycholat, acid phosphoric, natri hydroxyd.

DẠNG BẢO CHẾ

Bột đông khô pha tiêm, truyền tĩnh mạch.

Mô tả dạng bào chế: Bột màu vàng, dung dịch thuốc sau khi hoàn nguyên có màu vàng.

CHỈ ĐỊNH

Amphotret được dùng chủ yếu cho bệnh nhân bị nhiễm nấm tiến triển có nguy cơ đe dọa tính mạng. Thuốc không được dùng để điều trị nhiễm nấm thông thường có kết quả xét nghiệm huyết thanh hoặc trên da dương tính.

Amphotret được đặc biệt chỉ định trong điều trị bệnh nhiễm nấm *Cryptococcus* (torulosis); nấm sâu *Blastomyces* Bắc Mỹ (North American blastomycosis); các dạng nhiễm xâm lấn của bệnh nấm do *Candida*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, bệnh nấm đen (mucormycosis (phycomycosis)) gây ra bởi các loài vi nấm thuộc chi *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Entomophthora* và *Basidiobolus sporotrichosis* (*Sporotrichum schenckii*), nhiễm *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*).

Amphotericin B có thể hữu ích trong điều trị bệnh leishmaniasis thể da châu Mỹ nhưng không phải là lựa chọn chính trong điều trị.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Các sản phẩm amphotericin khác nhau (natri deoxycholate, liposom, phức hợp lipid) không tương đương về dược lực học, dược động học và liều lượng, và các sản phẩm này không nên được sử dụng thay thế lẫn nhau mà không xem xét đến những khác biệt. Cần kiểm tra tên thương mại, tên chung và liều lượng trước khi sử dụng.

Trong mọi trường hợp, tổng liều hàng ngày không được vượt quá 1,5 mg/kg. Dùng quá liều Amphotret có thể dẫn đến ngừng tim hoặc ngừng hô hấp và có nguy cơ tử vong.

Liều dùng

Amphotret nên được truyền tĩnh mạch trong khoảng 2 – 6 giờ. Việc giảm tốc độ truyền có thể làm giảm sự xuất hiện các tác dụng không mong muốn. Liều khởi đầu hàng ngày là 0,25 mg/kg và tăng dần đến mức liều 1,0 mg/kg tùy thuộc vào đáp ứng và độ dung nạp của từng bệnh nhân. Trong khoảng liều 0,25 – 1,0 mg/kg, liều dùng hàng ngày nên được duy trì ở mức cao nhất mà không kèm theo độc tính không chấp nhận được.

Ở người bệnh nặng, tổng liều dùng hàng ngày có thể tăng dần lên đến 1,5 mg/kg. Vì amphotericin B được đào thải chậm, nên sử dụng thuốc cách ngày ở những bệnh nhân sử dụng mức liều cao. Thời gian điều trị thường kéo dài vài tháng, dùng thuốc trong thời gian ngắn hơn có thể không tạo ra đáp ứng đầy đủ và dẫn đến tái phát bệnh.

Khi bắt đầu đợt điều trị mới, nên sử dụng liều thăm dò trước khi sử dụng liều đầu tiên. Dùng một thể tích dịch truyền chứa 1 mg (10 ml) trong 20 – 30 phút và cẩn thận theo dõi bệnh nhân trong ít nhất 30 phút nữa. Tuy nhiên, phản ứng của bệnh nhân với liều thăm dò này có thể không dự đoán được các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng xảy ra sau đó.

Đối với bệnh nhân bị nhiễm nấm nặng, tiến triển nhanh, có chức năng tim phổi tốt và dung nạp được liều thăm dò mà không có phản ứng nghiêm trọng thì tiếp đến có thể dùng mức liều 0,3 mg/kg trong khoảng thời gian từ 2 – 6 giờ. Đối với bệnh nhân suy tim phổi hoặc phản ứng nghiêm trọng với liều thăm dò, nên dùng liều thấp hơn (5 – 10 mg).

Có thể tăng dần liều từ 5 – 10 mg/ngày đến mức liều duy trì hàng ngày là 0,5 – 1,0 mg/kg.

Trong trường hợp việc dùng thuốc bị gián đoạn trong thời gian dài hơn bảy ngày, khi điều trị lại, cần khởi đầu với mức liều thấp nhất là 0,25 mg/kg và tăng dần liều.

Nồng độ khuyến cáo để truyền tĩnh mạch là 10 mg/100 ml (0,1 mg/ml).

Trẻ em:

An toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được thiết lập trong các nghiên cứu. Các báo cáo nhiễm nấm hệ thống được điều trị ở trẻ em cho thấy tác dụng không mong muốn tương tự như ở người lớn.

Người cao tuổi:

Không có khuyến cáo đặc biệt trên liều dùng hoặc cảnh báo khi dùng thuốc.

Cách dùng

Hoàn nguyên thuốc như sau: Cho trực tiếp 10 ml nước cất pha tiêm vào lọ chứa bột đông khô. Lắc lọ cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Pha loãng tiếp để thu được dung dịch truyền bằng dung dịch tiêm dextrose 5% có pH > 4,2. Do Amphotret không chứa chất bảo quản hay kim khuẩn, phải tuyệt đối vô trùng khi pha thuốc và sử dụng Amphotret.

Không sử dụng dịch đặc ban đầu hoặc dịch pha loãng để tiêm truyền dung dịch không trong suốt hoặc có tiểu phân lạ.

Có thể dùng màng lọc vi khuẩn nội tuyến để truyền tĩnh mạch Amphotret, đường kính lỗ lọc trung bình không được nhỏ hơn 1 µm để đảm bảo sự phân tán của amphotericin B.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với amphotericin B (trừ trường hợp cần thiết phải sử dụng thuốc theo ý kiến của bác sĩ do tình trạng bệnh đe dọa đến tính mạng và bệnh nhân chỉ đáp ứng với liệu pháp điều trị này), hoặc quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quá trình điều trị với amphotericin B thường kéo dài. Các phản ứng khó chịu gặp phải khi dùng thuốc theo đường tiêm là khá phổ biến, trong đó, một số phản ứng có thể gây nguy hiểm. Vì vậy, chỉ nên sử dụng thuốc ở bệnh nhân đang nằm viện hoặc ở người đang được giám sát lâm sàng chặt chẽ.

Quá liều do vô ý

Cẩn thận trọng khi sử dụng thuốc để tránh tình trạng quá liều, vì có thể dẫn đến ngừng tim hoặc ngừng hô hấp và có nguy cơ tử vong. Kiểm tra tên sản phẩm và liều lượng trước khi sử dụng, đặc biệt khi mức liều chỉ định vượt quá 1,5 mg/kg.

Cần tránh truyền tĩnh mạch nhanh trong thời gian ít hơn 1 giờ, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận do có liên quan đến nguy cơ tăng nồng độ kali huyết và gây loạn nhịp tim. Giảm tốc độ truyền có thể giảm tỷ lệ các tác dụng không mong muốn.

Các phản ứng liên quan đến truyền dịch

Một số bệnh nhân không dung nạp đủ với liều truyền tĩnh mạch trong giai đoạn khởi đầu điều trị. Đối với những bệnh nhân gặp phải các tác dụng không mong muốn, có thể giảm thời gian và mức độ nghiêm trọng bằng cách sử dụng aspirin, các thuốc hạ sốt khác, thuốc kháng histamine hoặc thuốc chống nôn. Pethidine (25 – 50 mg tiêm tĩnh mạch) đã được sử dụng ở một số bệnh nhân để giảm thời gian hoặc cường độ run, sốt sau khi điều trị với amphotericin B. Phản ứng sốt có thể giảm khi tiêm tĩnh mạch liều nhỏ corticosteroid tuyến thượng thận (như 25 mg hydrocortisone). Liều dùng và thời gian sử dụng corticosteroid nên ở mức tối thiểu, dùng thuốc cách ngày có thể làm giảm chứng chán ăn và viêm tĩnh mạch. Dùng thêm một lượng nhỏ heparin (1000 đơn vị mỗi lần truyền) vào dịch truyền, xoay vị trí tiêm, sử dụng kim truyền tĩnh mạch loại cánh bướm (scalp-vein needle) và chế độ điều trị cách ngày có thể làm giảm viêm tĩnh mạch huyết khối và các vấn đề về đông máu. Thoát mạch có thể gây ra các kích ứng hóa học. Không sử dụng đồng thời với các corticosteroid trừ trường hợp cần thiết để kiểm soát các phản ứng của thuốc.

Độc tính trên thận

Thường xuất hiện các bất thường trong chức năng thận khi sử dụng thuốc và được cải thiện khi ngừng điều trị. Tuy nhiên, tình trạng suy giảm chức năng thận kéo dài đã xảy ra trong một số trường hợp, đặc biệt ở bệnh nhân sử dụng amphotericin B liều tích lũy lớn (trên 5 g). Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu có thể gia tăng nguy cơ suy thận, tình trạng đủ hoặc được bổ sung thêm natri có thể làm giảm nguy cơ các độc tính trên thận.

Trong trường hợp creatinin huyết thanh vượt quá 260 micromol/L, nên ngừng thuốc hoặc giảm liều rõ rệt cho đến khi chức năng thận được cải thiện. Khuyến cáo kiểm tra công thức máu và nồng độ kali huyết thanh hàng tuần. Giảm nồng độ magnesium huyết thanh cũng đã được ghi nhận khi điều trị với amphotericin B.

Độc tính trên gan

Nên ngừng điều trị nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường (tăng bromsulphalein, phosphatase kiềm và bilirubin).

Độc tính trên thần kinh

Bệnh não do bạch cầu đã được báo cáo sau khi sử dụng thuốc tiêm amphotericin B ở những bệnh nhân được chiếu xạ toàn thân. Hầu hết những bệnh nhân này được sử dụng amphotericin B liều tích lũy cao.

Các báo cáo về các biến cố thần kinh như viêm màng nhện, bệnh tủy, liệt có liên quan đến đường dùng thuốc tiêm vào ống sống hoặc khoang dưới nhện.

Không nên hoặc cực kỳ thận trọng khi dùng đồng thời với các kháng sinh độc thận và các thuốc chống ung thư.

Gá được

Mỗi lọ chứa khoảng 2,68 mg (dưới 1 mmol (23 mg)) natri. Vì vậy, sản phẩm được xem là không chứa natri.

SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Tính an toàn khi sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai chưa được thiết lập, vì vậy chỉ sử dụng khi lợi ích có thể vượt hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra.

Phụ nữ cho con bú

Chưa xác định được khả năng tiết vào sữa mẹ của amphotericin B, vì vậy chỉ sử dụng khi lợi ích có thể vượt hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra.

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

Vì dùng amphotericin B bằng đường truyền tĩnh mạch và bệnh nhân phải nằm viện vì thế không cho phép bệnh nhân lái xe hoặc điều khiển các loại máy.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Nên tránh dùng đồng thời các thuốc độc với thận hoặc thuốc chống ung thư nếu có thể.

Hạ kali máu khi điều trị với amphotericin B có thể làm tăng độc tính của các glycosid tim hoặc tăng cường tác dụng curariform của thuốc giãn cơ xương.

Corticosteroid và Corticotrophin (ACTH) có thể gia tăng tác dụng giảm kali do amphotericin B.

Độc tính của flucytosine có thể gia tăng khi sử dụng đồng thời với amphotericin B, có thể do tăng sự hấp thu ở tế bào và/hoặc sự suy giảm bài tiết qua thận.

Các phản ứng cấp tính ở phổi đôi khi được quan sát thấy ở những bệnh nhân sử dụng amphotericin B trong hoặc ngay sau khi truyền bạch cầu. Nên tách các dịch truyền này ra xa nhất có thể và theo dõi chức năng phổi.

Tương kỵ của thuốc

Các thuốc gây tê tại chỗ như procain HCl và lidocain HCl có thể gây kết tủa amphotericin B. Amphotericin B cũng được cho là tương kỵ với ranitidin HCl, các thuốc kháng histamin và vitamin.

Không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo tần suất trên hệ cơ quan: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$) và không rõ tần suất (không đánh giá được tần suất từ các dữ liệu sẵn có).

- Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Thường gặp: Thiếu máu. Ít gặp: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, Hiếm gặp: Rối loạn đông máu*, tăng bạch cầu ái toan, tăng bạch cầu.

- Rối loạn hệ thống miễn dịch: Hiếm gặp: Phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ.

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Rất thường gặp: Hạ kali huyết. Thường gặp: Hạ magnesium huyết, giảm cảm giác thèm ăn. Hiếm gặp: Tăng kali huyết*.

- Rối loạn hệ thống thần kinh: Thường gặp: Đau đầu. Ít gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên. Hiếm gặp: Bệnh não, co giật.

- Rối loạn mắt: Hiếm gặp: Nhìn mờ, nhìn đôi.

- Rối loạn tai và mê đạo: Hiếm gặp: Điếc, ù tai, chóng mặt.

- Rối loạn tim: Ít gặp: Rối loạn tim bao gồm rung thất*. Hiếm gặp: Ngừng tim, suy tim*.

- Rối loạn mạch: Rất thường gặp: Hạ huyết áp. Hiếm gặp: Tăng huyết áp, sốc.

- Rối loạn hô hấp, ngực, trung thất: Rất thường gặp: Khó thở. Ít gặp: Co thắt phế quản. Hiếm gặp: Viêm phổi không do nấm, phù phổi không do tim.

- Rối loạn hệ tiêu hóa: Rất thường gặp: Buồn nôn, nôn mửa. Thường gặp: Tiêu chảy. Ít gặp: Đau vùng thượng vị. Hiếm gặp: Khó tiêu, viêm dạ dày ruột xuất huyết, phân đen.

- Rối loạn gan mật: Thường gặp: Bất thường xét nghiệm chức năng gan*, bất thường chức năng gan. Ít gặp: Vàng da. Hiếm gặp: Suy gan cấp*.

- Rối loạn da và mô dưới da: Thường gặp: Ban da. Hiếm gặp: Phát ban dát sần, ngứa, tróc da, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

- Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Ít gặp: Đau cơ. Hiếm gặp: Đau khớp.

- Rối loạn thận và tiết niệu: Rất thường gặp: Bất thường xét nghiệm chức năng thận, bao gồm tăng urê huyết, nhiễm toan ống thận, chứng thận hư. Thường gặp: Suy thận cấp*. Ít gặp: Suy thận*. Hiếm gặp: Vô niệu, sỏi thận, sỏi bàng quang, sỏi niệu quản, sỏi niệu đạo.

- Các rối loạn khác và tại vị trí tiêm thuốc: Rất thường gặp: Ớn lạnh* (thường xảy ra trong vòng 15 đến 20 phút sau khi bắt đầu điều trị), sốt. Thường gặp: Đau tại chỗ tiêm* (có hoặc không có viêm tĩnh mạch hoặc viêm tắc tĩnh mạch). Ít gặp: Thoát mạch. Hiếm gặp: Đau và khó chịu.

- Xét nghiệm: Rất thường gặp: Creatinin máu tăng*. Hiếm gặp: Giảm cân.

* Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều amphotericin B có thể gây ngừng tim hoặc ngừng tim phổi có nguy cơ tử vong. Nếu nghi ngờ có quá liều thì phải ngừng điều trị và theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân (tim mạch – hô hấp, chức năng thận, chức năng gan, tình trạng huyết học, nồng độ điện giải trong huyết thanh) và cân kết hợp điều trị hỗ trợ.

Amphotericin B không có khả năng thẩm phân. Trước khi bắt đầu điều trị lại, tình trạng của bệnh nhân cần được ổn định (bao gồm cả việc phục hồi sự thiếu hụt điện giải,...).

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

- **Nhóm dược lý:** Thuốc điều trị nhiễm trùng toàn thân.

- **Mã ATC:** J02AA01.

- **Cơ chế tác động:** Hoạt tính lâm sàng của Amphotericin B đã chứng tỏ có hoạt tính kháng nấm *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Torulopsis glabrata*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus spp.*, và các loài nấm gây bệnh nấm Mucor. Amphotericin B là thuốc lựa chọn trong trường hợp nhiễm nấm tiến triển và có thể gây tử vong. Tùy vào nồng độ của thuốc trong dịch cơ thể và tính nhạy cảm của nấm amphotericin B có thể có hoạt tính kim nấm hoặc diệt nấm.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Khi dùng theo đường truyền tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trong máu đạt khoảng từ 0,5 – 4 ug/mL. Nồng độ trung bình trong máu đạt đến giá trị 500 ng/mL với các liều duy trì. Amphotericin B gắn kết mạnh với protein huyết tương và phân bố rộng rãi, nhưng chỉ những lượng rất nhỏ qua vào dịch não tủy. Thời gian bán thải của amphotericin B khoảng 24 giờ sau thời gian điều trị dài ngày, thời gian bán thải giai đoạn tàn cùng tăng tới 15 ngày.

Amphotericin không chuyển hóa được bài tiết chậm lượng nhỏ trong nước tiểu. Sau khi kết thúc điều trị, có thể tìm thấy lượng vết amphotericin B trong nước tiểu và máu vài tuần sau đó. Amphotericin B không được loại bỏ bằng cách thẩm tách máu.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ bột đông khô pha tiêm

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C. Tránh ánh sáng trực tiếp. Dịch truyền phải được tránh ánh sáng trong khi truyền.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Dung dịch thuốc sau khi hoàn nguyên có thể ổn định trong thời gian đến 7 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

USP.

CƠ SỞ SẢN XUẤT:

BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED

Plot No K-27, Jambivili Village, Anand Nagar, Additional MIDC Ambernath (East),

Thane 421501, Maharashtra State, Ấn Độ.

