

**AMPHOT**

**THÀNH PHẦN:** Mỗi lọ chứa:

Hoạt chất: Amphotericin B 50mg

Tá dược: Natri hydroxid, Natri deoxycholat, natri dihydrogen phosphat dihydrat, Natri dihydrogen phosphate monohydrate, Acid orthophosphoric, nước cất pha tiêm.

**DƯỢC LÝ HỌC**

Amphotericin là một kháng sinh chống nấm nhờ gắn vào sterol (chủ yếu là ergosterol) ở màng tế bào nấm làm biến đổi tính thấm của màng. Amphotericin B cũng gắn với sterol bào chất của người (chủ yếu cholesterol) nên giải thích được một phần độc tính của thuốc đối với người. Do đó thuốc đã được bào chế dưới dạng liposom hoặc phức hợp với lipid để giảm độc tính. Amphotericin B có tác dụng kìm nấm đối với một số nấm như: *Absidia* spp., *Aspergillus* spp., *Basidiobolus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Rhizopus* spp., *Rhodotorula* spp. và *Sporothrix schenckii*.

Nồng độ ức chế tối thiểu trong khoảng từ 0,03 - 1 microgam/ml đối với đa số các loài nấm này. Những loài khác như: *Prototheca* spp. và *Leishmania* và *Naegleria protozoa* cũng được thông báo có nhạy cảm với amphotericin B. Thuốc không có tác dụng với vi khuẩn, Rickettsia và virus.

Kháng thuốc: Dường như không có kháng thuốc *in vivo*. Không thấy có chủng *Candida* nào kháng amphotericin trên lâm sàng mặc dù có một số ít chủng kháng *in vitro*, nhưng chỉ thấy ở các chủng thứ cấp sau nhiều lần cấy.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Amphotericin B hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa, do vậy thuốc chủ yếu được tiêm truyền tĩnh mạch để điều trị các trường hợp nhiễm nấm nặng toàn thân và chỉ dùng đường uống để điều trị tại chỗ (nhiễm nấm đường tiêu hóa và niêm mạc miệng).

Khi tiêm tĩnh mạch dưới dạng dung dịch keo với liều thông thường tăng dần, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 0,5 tới 4 microgam/ml. Nồng độ thuốc trong huyết tương trung bình là 0,5 microgam/ml với liều duy trì 400 - 600 microgam/kg thể trọng/ngày.

Amphotericin B liên kết với protein ở mức cao. Thuốc phân bố rộng rãi trong cơ thể nhưng chỉ một lượng nhỏ vào trong dịch não tủy. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 24 giờ, khi dùng thời gian dài, nửa đời cuối cùng có thể tới 15 ngày.

Amphotericin bài tiết rất chậm qua thận, với 2 - 5% liều đã dùng bài tiết dưới dạng hoạt tính sinh học. Sau khi ngừng điều trị, vẫn có thể tìm thấy thuốc trong nước tiểu ít nhất sau 7 tuần. Lượng thuốc tích lũy trong nước tiểu sau 7 ngày xấp xỉ 40% lượng thuốc đã truyền. Có thể do vậy mà amphotericin có nguy cơ gây độc cao với thận. Không loại được amphotericin ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu.

Chỉ tiết về sự phân bố trong các mô và cách chuyển hóa vẫn chưa được biết.

Amphotericin B dưới dạng liposom hoặc phức hợp với lipid làm tăng hoạt tính chống nấm và làm giảm độc tính của thuốc. Thuốc uống hấp thu kém qua đường tiêu hóa (liều 100 mg/lần, 4 - 6 lần/ngày), nồng độ thuốc trung bình trong huyết thanh ít nhất sau 14 ngày điều trị là 0,05 microgam/ml. Sau 2 tuần không có bằng chứng thuốc tích lũy trong huyết thanh.

**CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm nấm toàn thân gây ra bởi các chủng nấm nhạy cảm và nấm *Septicaemia*, *endocarditis*, *Candida*, *Aspergillosis*, *Blastomycosis*, *Coccidioidomycosis*, *Cryptococcal*, *Sporotrichosis*.

Phòng nhiễm nấm cho những người bệnh sốt kéo dài và giảm bạch cầu trung tính đã điều trị lâu bằng kháng sinh phổ rộng hoặc sau điều trị ung thư bằng hóa chất.

Phòng nhiễm nấm ở bệnh nhân nhiễm HIV

Phòng nhiễm nấm ở bệnh nhân cấy ghép và bệnh nhân ung thư.

Chỉ nên dùng thuốc trong bệnh viện.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với amphotericin B hoặc với bất cứ một thành phần nào trong công thức.

**THẬN TRỌNG**

Vì phải điều trị lâu dài, nhiều phản ứng có khả năng nguy hiểm, nên người bệnh cần nằm bệnh viện hoặc được theo dõi chặt chẽ. Nếu ure huyết hoặc creatinin huyết cao gấp đôi bình thường, cần ngừng thuốc, hoặc giảm liều cho tới khi chức năng thận tốt lên. Hàng tuần phải đếm số lượng hồng cầu và định lượng kali huyết, magesi huyết.

Phải ngừng thuốc khi chức năng gan bất thường: Tăng phosphatase kiềm, bilirubin và tăng enzym gan. Thận trọng đối với người chiếu xạ toàn thân: Nguy cơ bệnh não trắng.

Tránh truyền thuốc nhanh dưới 1 giờ, đặc biệt ở người bệnh suy thận vì làm tăng kali huyết và loạn nhịp tim.

Các corticosteroid (trừ khi cần thiết), các thuốc chống ung thư hoặc kháng sinh có độc tính với thận nên tránh dùng cùng một lúc với amphotericin.

Phải ngừng thuốc khi chức năng gan tăng bất thường: tăng phosphatase kiềm, bilirubin và tăng enzyme gan.

Ngừng thuốc hoặc giảm liều cho đến khi chức năng thận tốt lên khi ure huyết hoặc creatinin huyết cao gấp đôi bình thường.

Hàng tuần phải đếm số lượng hồng cầu và định lượng kali huyết, magesi huyết.

Thận trọng dùng thuốc cho trẻ em.

**PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

*Thời kỳ mang thai*

Độ an toàn chưa xác định được ở người mang thai do đó chỉ nên dùng thuốc khi cần nhắc thấy lợi nhiều hơn hại.

*Thời kỳ cho con bú*

Chưa có số liệu về nồng độ thuốc trong sữa mẹ, nên khi dùng thuốc cần phải cân nhắc kỹ.

**ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Không ảnh hưởng

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)**

*Thường gặp, ADR > 1/100*

Phản ứng chung: Rét run và sốt, đau đầu, đau cơ hoặc khớp.

Máu: Thiếu máu đáng sắc, kích thước hồng cầu bình thường và hội phục được

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, đau bụng, đi ngoài, buồn nôn, nôn, chán ăn

Chuyển hóa: Rối loạn điện giải, giảm kali huyết, giảm magnesi huyết.

Tiết niệu: Giảm chức năng thận kèm theo tăng creatinin và urê huyết.

Phản ứng khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối, đau vùng tiêm.

Bối tại chỗ: Da bị kích ứng, ngứa, phát ban.

Ít gặp,  $1/1000 < ADR < 1/100$

Thận: Tồn thương vĩnh viễn, đặc biệt ở người bệnh tiêm truyền trên 5 g amphotericin, vô niệu.

Hiếm gặp,  $ADR < 1/1000$

Phản ứng chung: Phản ứng phản vệ.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng bạch cầu, rối loạn đông máu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, ngừng tim, rung thất, loạn nhịp tim.

Da: Nổi dát sần.

Gan: Tăng transaminase.

Tiêu hóa: Viêm ruột, dạ dày, xuất huyết.

Thính lực: ù tai, mất thính lực, chóng mặt.

Mắt: Nhìn mờ, hoặc song thị.

Thần kinh: Bệnh não trắng (đặc biệt ở người chiếu tia xạ toàn thân), co giật, viêm thần kinh ngoại biên, bi đái sau khi tiêm thuốc vào khoang tủy sống.

*Hướng dẫn cách xử trí ADR*

Để giảm phản ứng sốt, rét run, có thể cho thuốc giảm sốt (paracetamol, ibuprofen và kháng histamin) trước khi truyền tĩnh mạch amphotericin B.

Để giảm độc tính thận, cần phải điều trị trước tình trạng mất nước hoặc mất muối ở người bệnh trước khi truyền. Tránh dùng thuốc lợi tiểu.

Nếu có hạ magnesi huyết đồng thời hạ kali huyết thì nên chữa hạ magnesi huyết đầu tiên.

Để giảm viêm tắc tĩnh mạch, cho thêm heparin vào dung dịch truyền amphotericin. Để xử trí thiếu máu, ngừng sử dụng thuốc. Nhưng nếu không thể ngừng thuốc được và thiếu máu nặng có thể truyền máu.

*Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc*

#### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều test ban đầu 1mg trong 20-30 phút, sau đó bắt đầu điều trị với liều hàng ngày 0,25mg/kg cân nặng, tăng dần nếu bệnh nhân dung nạp tốt tới liều hàng ngày 1mg/ kg cân nặng, nếu nhiễm nặng, liều tối đa 1,5mg/ kg cân nặng hoặc luân phiên.

Nếu quá trình điều trị bị gián đoạn trong thời gian hơn 7 ngày, liều bắt đầu điều trị 0,25mg/kg cân nặng và tăng dần.

Amphotericin B được truyền tĩnh mạch trong 2-4 giờ với nồng độ 0,1mg/ ml trong dung dịch glucose 5%. Có thể truyền tĩnh mạch chậm hơn trong vòng 6 giờ để giảm độc tính.

Dung dịch amphotericin B phải được truyền tĩnh mạch chậm trong thời gian từ 2-6 giờ phụ thuộc vào liều chỉ định.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng Amphotericin B, sử dụng liều test 1mg trong 20ml dung dịch glucose 5%, truyền trong 20-30 phút và bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận mạch, hô hấp, nhiệt độ, huyết áp mỗi 30 phút trong 2 giờ.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

Khả năng gây độc với thận của amphotericin B có thể tăng lên khi dùng cùng với aminoglycosid, cyclosporin và những thuốc độc với thận khác.

Corticoid làm tăng mất kali do amphotericin B.

Giảm kali do amphotericin có thể làm tăng tính độc của digitalis.

Amphotericin có thể làm tăng độc tính của flucytosin do tăng hấp thu tế bào và làm giảm bài tiết của thuốc qua thận.

Amphotericin B làm tăng tác dụng thư giãn cơ của tubocurarin và suxamethonium.

Tránh truyền amphotericin B ngay sau khi truyền bạch cầu vì có thể có phản ứng cấp ở phổi.

#### TƯƠNG KÝ

Không pha thuốc bột đông khô với dung dịch glucose hoặc nước muối. Không thêm nước muối hoặc chất điện giải vào dung dịch thuốc. Không bao giờ pha lẫn với thuốc khác.

Tất cả những dung dịch khác với dung dịch đã đề cập ở trên hoặc dung dịch có chất bảo quản (như alcol benzylic) đều có thể gây tủa amphotericin.

#### ĐỘ ỔN ĐỊNH VÀ BẢO QUẢN

Amphotericin B cần bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ 2 - 8°C, tránh ánh sáng. Dung dịch mẹ chứa 5 mg amphotericin/ml có thể giữ được trong 24 giờ nếu được pha trong điều kiện vô khuẩn và bảo quản trong tủ lạnh, tránh ánh sáng.

Phải dùng dung dịch truyền trong vòng 8 giờ sau khi pha, trước khi truyền phải kiểm tra độ trong của dung dịch và không được có các tiêu phân theo qui định hoặc tủa.

#### QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Amphotericin quá liều có thể gây ra ngừng tim, hô hấp. Nếu nghi quá liều, ngừng dùng thuốc và theo dõi tình trạng người bệnh (chức năng tuần hoàn, hô hấp, gan, thận, tình trạng máu, điện giải) và điều trị hỗ trợ theo yêu cầu. Amphotericin không thẩm tách được. Trước khi điều trị lại, tình trạng người bệnh phải được ổn định.

**ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 lọ 10 mL.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** USP 38.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**BẢO QUẢN:** Từ 2-8°C, tránh ánh sáng.

**KHÔNG SỬ DỤNG THUỐC SAU KHI ĐÃ HẾT HẠN.**

**KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH.**

**ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.**

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

**NẾU CẦN BIẾT THÊM THÔNG TIN VỀ THUỐC HÃY HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ.**

Sản xuất bởi:

**LYKA LABS LIMITED**

Plot No. 4801/B & 4802/A, GIDC, Ankleshwar 393 002, Gujarat State, Ấn Độ.

AW9940B