

Hướng dẫn sử dụng thuốc

R^oAMIKACIN KABI

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Đề xa tám tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: mỗi chai 100 mL dung dịch chứa 500mg amikacin (dưới dạng amikacin sulfat)
Thành phần tá dược: natri clorid, acid hydrocloric, natri hydroxid, nước pha tiêm.

DẠNG BẢO CHẾ

- Dung dịch tiêm truyền.
- Dung dịch trong, không màu.
- pH: 3,5 – 5,5
- Nồng độ thẩm thấu: 270 – 330 mOsmol/kg.

CHỈ ĐỊNH

Amikacin Kabi được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng sau đây ở người lớn và trẻ em (bao gồm cả trẻ sơ sinh) khi các kháng sinh khác không phù hợp (xem phần Đặc tính được lực học)

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới tại bệnh viện bao gồm viêm phổi bệnh viện (HAP) và viêm phổi liên quan đến thở máy (VAP),
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng và tái phát bao gồm cả viêm bể thận,
- Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng bao gồm viêm phúc mạc,
- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da cấp tính do vi khuẩn bao gồm nhiễm khuẩn vết bỏng,
- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (chỉ dùng phối hợp với các kháng sinh khác).

Điều trị bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết có liên quan hoặc nghi ngờ có liên quan đến bất kỳ bệnh nhiễm khuẩn nào được liệt kê ở trên.

Cần xem xét hướng dẫn chính thức về việc sử dụng kháng sinh hợp lý.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Amikacin Kabi thường được sử dụng kết hợp với các kháng sinh thích hợp khác để phát huy hiệu quả trên phổ vi khuẩn gặp phải trong bệnh nhiễm khuẩn tương ứng.

Liều lượng và cách sử dụng amikacin sẽ phụ thuộc đáng kể vào loại nhiễm khuẩn và tình trạng bệnh nhân. *Nên xem xét hướng dẫn điều trị tại địa phương.*

Bệnh nhân có chức năng thận bình thường

Người lớn và thanh thiếu niên ≥ 12 tuổi (trên 33 kg thể trọng):

Liều khuyến cáo dùng đường tĩnh mạch cho người lớn và thanh thiếu niên có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin ≥50 mL/phút) là 15 mg/kg thể trọng mỗi ngày, có thể dùng dưới dạng một liều duy nhất hàng ngày hoặc chia thành 2 liều bằng nhau, tức là 7,5 mg/kg thể trọng mỗi 12 giờ.

Tổng liều hàng ngày không được vượt quá 1,5g. Trong bệnh viêm nội tâm mạc và sốt giảm bạch cầu trung tính, nên dùng liều dưới dạng hai lần mỗi ngày, do không đủ dữ liệu để hỗ trợ cho việc dùng một lần mỗi ngày.

Trẻ sơ sinh, trẻ tập đi và trẻ em (4 tuần đến 11 tuổi):

Liều khuyến cáo dùng đường tĩnh mạch (tiêm 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 sốt giảm bạch cầu trung tính, nên dùng liều dưới dạng hai lần mỗi ngày, do không đủ dữ liệu để hỗ trợ cho việc dùng một lần mỗi ngày.

Trẻ sơ sinh (0 đến 27 ngày):

Liều nạp ban đầu là 10 mg/kg, sau đó là liều 7,5 mg/kg mỗi 12 giờ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính được động học).

Trẻ sinh non:

Liều khuyến cáo ở trẻ sinh non là 7,5 mg/kg mỗi 12 giờ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính được động học).

Thế tích dịch truyền của bệnh nhân có chức năng thận bình thường:

Liều lượng mg trên kg thể trọng													
Thể trọng													
Amikacin 5 mg/mL													
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Amikacin mg													
7,5	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	120,00	135,00	150,00
10	5,00	10,00	20,00	25,00	40,00	60,00	80,00	100,00	120,00	140,00	160,00	180,00	200,00
15	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00

Độ chính xác của liều lượng được cải thiện nếu dung dịch amikacin 5 mg/mL được dùng để tiêm truyền bằng bơm tiêm truyền.

Liều tối đa hàng ngày:

Liều amikacin hàng ngày dựa trên trọng lượng cơ thể, do đó, liều tối đa cũng phải dựa trên trọng lượng cơ thể trừ khi có lý do khác.

Trong trường hợp nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng và/hoặc nhiễm khuẩn do *Pseudomonas*, *Acinetobacter* hoặc *Enterobacteria*, liều có thể tăng lên 1,5 g mỗi ngày nhưng không được dùng trong thời gian dài hơn 10 ngày và phải được theo dõi liên tục. Không được vượt quá tổng liều tối đa cho người lớn là 15 g; việc điều trị bằng aminoglycosid khác trước đó phải được đưa vào tính toán này.

Do yêu cầu điều chỉnh liều một lần mỗi ngày, không khuyến cáo dùng amikacin cho bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính, suy thận.

Thời gian điều trị

Tổng thời gian điều trị nên được giới hạn trong 7 đến 10 ngày, tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn. Trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng và bội nhiễm, khi điều trị bằng amikacin đã quá 10 ngày, nên đánh giá lại sự phù hợp của việc điều trị với amikacin, vì việc tiếp tục điều trị đòi hỏi phải theo dõi nồng độ amikacin huyết thanh, chức năng thận, thính giác và tiền đình.

Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn do các chủng vi khuẩn nhạy cảm sẽ đáp ứng với điều trị trong vòng 24 đến 48 giờ với chế độ liều lượng khuyến cáo. Khi không thấy đáp ứng lâm sàng trong vòng ba đến năm ngày, nên xem xét liệu pháp thay thế.

Khuyến cáo việc theo dõi

Cần đánh giá chức năng thận khi bắt đầu điều trị và nên đánh giá lại định kỳ trong suốt thời gian điều trị.

Việc theo dõi nồng độ amikacin trong huyết tương được khuyến cáo đặc biệt ở tất cả bệnh nhân, và đặc biệt ở người già, trẻ sơ sinh, bệnh nhân béo phì và những người bị suy thận hoặc xơ nang. Nên theo dõi nồng độ amikacin trong huyết thanh vào ngày thứ hai hoặc thứ ba sau khi bắt đầu điều trị và sau đó hai lần mỗi tuần và sau khi thay đổi liều (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Mẫu máu được lấy vào cuối khoảng cách liều (nồng độ đáy) và 30- 90 phút sau khi kết thúc tiêm truyền (nồng độ đỉnh). Trong trường hợp dùng nhiều liều mỗi ngày, nồng độ đỉnh không được vượt quá 30 - 35 microgam/mL. Nồng độ đáy phải nhỏ hơn 10 microgam/mL. Đối với chế độ liều một lần mỗi ngày, nên xem xét các hướng dẫn tại địa phương về theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Nên theo dõi chức năng thận ở tất cả các bệnh nhân dùng amikacin và bắt buộc ở những bệnh nhân suy thận.

Lưu ý: Không khuyến cáo dùng amikacin một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận (độ thanh thải creatinin <50 mL/phút).

Ở người suy thận với mức lọc cầu thận dưới 70 mL/phút, khuyến cáo giảm liều hoặc khoảng cách liều dài hơn, vì có thể gây tích lũy amikacin. Đối với bệnh nhân suy thận, liều nạp amikacin là 7,5 mg/kg thể trọng. Khoảng cách liều cho từng bệnh nhân được tính bằng 9 lần nồng độ creatinin huyết thanh. Ví dụ, nếu nồng độ creatinin là 2 mg/100 mL, thì liều khuyến cáo cho bệnh nhân (7,5 mg/kg thể trọng) phải được dùng sau mỗi 2 x 9 = 18 giờ.

Đối với bệnh nhân suy thận mạn tính và đã biết độ thanh thải creatinin, sử dụng liều duy trì mỗi 12 giờ được tính theo công thức:

Độ thanh thải creatinin của bệnh nhân tính bằng mL/phút + độ thanh thải creatinin bình thường tính bằng mL/phút) x amikacin 7,5 mg/kg thể trọng.

Các giá trị trình bày trong bảng sau đây có thể được coi là hướng dẫn

Độ thanh thải creatinin [mL/phút]	Liều lượng amikacin hàng ngày [mg/kg thể trọng mỗi ngày]	Liều lượng amikacin mỗi 12 giờ cho bệnh nhân 70kg thể trọng [mg]
70-80	7,6-8	266-280
60-69	6,4-7,6	224-266
50-59	5,4-6,4	186-224
40-49	4,2-5,4	147-186
30-39	3,2-4,2	112-147
20-29	2,1-3,1	77-112
15-19	1,6-2,0	56-77

Bệnh nhân đang thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc sử dụng một nửa liều bình thường khi kết thúc quy trình thẩm phân.

Bệnh nhân cao tuổi

Chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi có thể bị suy giảm.

Do amikacin được bài tiết qua thận, nên đánh giá chức năng thận bất cứ khi nào có thể và điều chỉnh liều khi thích hợp.

Bệnh nhân béo phì

Amikacin khuếch tán kém vào mô mỡ. Liều lượng thích hợp có thể được tính toán bằng cách sử dụng trọng lượng cơ thể lý tưởng ước tính của bệnh nhân, cộng với 40% lượng dư thừa, làm trọng lượng để xác định liều mg/kg. Nên điều chỉnh liều dựa vào việc theo dõi nồng độ huyết tương. Không được vượt quá liều tối đa 1,5 g mỗi ngày. Thời gian điều trị nên được giới hạn trong 7 đến 10 ngày.

Bệnh nhân có tử cung

Cần sử dụng liều cao hơn để đạt được nồng độ huyết thanh thích hợp do sự phân bố tương đối lớn hơn trong khoang dịch ngoại bào.

Cách dùng

Chỉ dùng đường tĩnh mạch.

Chỉ sử dụng Amikacin Kabi bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch. Khoảng thời gian truyền tối ưu là 30 phút nhưng có thể lên đến 60 phút.

Kiểm tra dung dịch bằng mắt để xác định các tiểu phần và sự đổi màu trước khi sử dụng.

Chỉ sử dụng dung dịch trong suốt, không có tiểu phần.

Tiêm truyền dung dịch thuốc bằng thiết bị vô trùng, sử dụng kỹ thuật vô khuẩn. Rửa thiết bị bằng dung dịch thuốc để ngăn không khi xâm nhập vào hệ thống. Dung dịch thuốc sử dụng hết nên được bỏ đi.

Amikacin Kabi trong hộp với các dung dịch tiêm truyền sau:

- Dung dịch Ringer
- Dung dịch Ringer lactat
- Dung dịch tiêm natri clorid 9 mg/mL (0,9%)
- Dung dịch tiêm glucose 5 mg/mL (5%)
- Dung dịch tiêm glucose 10 mg/mL (10%)

Hướng dẫn pha loãng

Để đạt được nồng độ amikacin 2,5 mg/mL, thêm một lượng amikacin 5 mg/mL (tính bằng mL) vào một lượng đồng thể tích của một trong các dung dịch tiêm truyền nêu trên.

Khuyến cáo riêng đối với sử dụng đường tĩnh mạch ở bệnh nhi

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

Trong trường hợp cần pha loãng ở bệnh nhân nhi, chuẩn bị dung dịch tiêm truyền bằng cách thêm liều lượng mong muốn vào một lượng đồng thể tích (độ pha loãng 1 + 1) của một trong các dung môi tương hợp được đề cập ở trên để thu được dung dịch 0,25% (2,5 mg/mL) amikacin.

Thế tích dịch truyền của dung dịch amikacin pha loãng 2,5 mg/mL:

Liều lượng mg trên kg thể trọng													
Thể trọng													
Pha loãng đến hàm lượng amikacin 2,5 mg/mL													
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Amikacin mg													
7,5	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00
10	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00
15	15,00	30,00	60,00	75,00	120,00	180,00	240,00	300,00	360,00	420,00	480,00	540,00	600,00
20	20,00	40,00	80,00	100,00	160,00	240,00	320,00	400,00	480,00	560,00	640,00	720,00	800,00

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc

Quá mẫn với các aminoglycosid khác.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận, bệnh nhân bị tổn thương thính giác hoặc tiền đình, bệnh nhân bị rối loạn thần kinh cơ, và nếu bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng một hoạt chất aminoglycosid khác ngay trước amikacin.

Độc tính thần kinh/tai

Độc tính thần kinh, biểu hiện là độc tính trên tiền đình và/hoặc hai bên thính giác, có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng aminoglycosid. Nguy cơ độc tính trên tai do aminoglycosid cao hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, hoặc ở những người điều trị kéo dài hơn 5-7 ngày, kể cả ở những bệnh nhân khỏe mạnh. Độc ở tần số cao thường xảy ra đầu tiên và chỉ có thể được phát hiện bằng cách kiểm tra thính lực. Chóng mặt và mất thăng bằng có thể xảy ra và có thể là bằng chứng của tổn thương tiền đình.

Các biểu hiện khác của nhiễm độc thần kinh có thể bao gồm tê, dị cảm trên da, co giật cơ và co giật. Bệnh nhân bị tổn thương ốc tai hoặc tổn thương tiền đình có thể không có triệu chứng trong khi điều trị để cảnh báo sự phát triển của nhiễm độc dây thần kinh thứ tám, và đặc toàn bộ hoặc một phần không hồi phục 2 tai hoặc chóng mặt có thể xảy ra sau khi ngưng sử dụng thuốc. Độc tính trên tai do aminoglycosid thường không hồi phục.

Cần thận trọng khi sử dụng amikacin ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với aminoglycosid hoặc ở những bệnh nhân có thể bị tổn thương thận hoặc dây thần kinh thứ tám cảm lâm sàng do đã sử dụng trước đó các tác nhân gây độc cho thận và/hoặc tai, vì độc tính có thể tăng thêm.

Chỉ nên sử dụng amikacin ở những bệnh nhân này nếu, theo ý kiến của bác sĩ, lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ tiềm ẩn.

Có nguy cơ nhiễm độc tai tăng lên ở những bệnh nhân bị đột biến ADN ty thể (đặc biệt là sự thay thế nucleotid 1555 A thành G trong gen 12S tARN), ngay cả khi nồng độ aminoglycosid trong huyết tương nằm trong giới hạn khuyến cáo trong quá trình điều trị. Cần lựa chọn điều trị thay thế nên được xem xét ở những bệnh nhân này.

Ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình bị đột biến liên quan hoặc di truyền do aminoglycosid, nên xem xét các phương pháp điều trị thay thế hoặc xét nghiệm di truyền trước khi dùng.

Độc tính trên thận

Aminoglycosid có khả năng gây độc cho thận. Độc tính trên thận không phụ thuộc vào nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}).

Độc tính của aminoglycosid, bao gồm amikacin, thường xảy ra hơn ở bệnh nhân suy thận, nếu dùng liều vượt quá liều khuyến cáo và nếu vượt quá thời gian điều trị khuyến cáo. Tính an toàn của việc điều trị trong thời gian dài hơn 14 ngày vẫn chưa được thiết lập. Các yếu tố khác làm tăng độc tính của aminoglycosid bao gồm tuổi cao và sự mất nước. Nên giảm liều hàng ngày và/hoặc kéo dài khoảng thời gian giữa các liều trong trường hợp có dấu hiệu rối loạn chức năng thận như: tru niệu, xuất hiện các tế bào bạch cầu hoặc hồng cầu, albumin niệu, giảm độ thanh thải creatinin, giảm mật độ, tăng nitor huyết, tăng creatinin huyết thanh và thiếu niệu. Phải ngưng điều trị nếu tăng nitor huyết hoặc nếu lượng nước tiểu giảm dần.

Bệnh nhân cao tuổi có thể bị suy giảm chức năng thận mà có thể không thấy rõ trong các xét nghiệm sàng lọc thông thường như BUN hoặc creatinin huyết thanh. Việc xác định độ thanh thải creatinin có thể hữu ích hơn. Theo dõi chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi trong thời gian điều trị với aminoglycosid là đặc biệt quan trọng.

Trong quá trình điều trị, bệnh nhân phải được cung cấp đủ nước và các chức năng thận phải được xác định khi bắt đầu điều trị, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận. Cần theo dõi chặt chẽ các chức năng thận trong quá trình điều trị.

Khuyến cáo thực hiện kiểm tra thính lực lặp lại, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. Bất cứ khi nào có thể, nên theo dõi nồng độ amikacin trong huyết thanh hai lần mỗi tuần để tránh nồng độ cao có khả năng gây độc (xem phần Liều dùng, cách dùng).

Cần ngưng thuốc hoặc điều chỉnh liều lượng khi có các bằng chứng về độc tính trên tai (chóng mặt, hoa mắt, ù tai và giảm thính lực) hoặc độc tính trên thận.

Sự bất hoạt aminoglycosid chỉ có ý nghĩa lâm sàng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận nghiêm trọng. Quá trình bất hoạt có thể tiếp tục xảy ra trong các mẫu dịch cơ thể được lấy để định lượng, dẫn đến kết quả xét nghiệm aminoglycosid không chính xác. Cần xử lý những mẫu bệnh phẩm này đúng cách (định lượng ngay lập tức, đông lạnh hoặc xử lý với beta-lactamase).

Độc tính thần kinh cơ

Phong tỏa thần kinh cơ và liệt hô hấp đã được báo cáo sau khi tiêm, nhỏ thuốc tại chỗ (như trong chỉnh hình và tước vùng bụng hoặc trong điều trị cục bộ viêm màng phổi mù) và sau khi uống aminoglycosid. Nên xem xét khả năng liệt hô hấp nếu sử dụng aminoglycosid theo bất kỳ đường dùng nào, đặc biệt ở những bệnh nhân đang dùng thuốc gây mê hoặc thuốc phong bế thần kinh cơ (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc). Nếu xảy ra sự phong tỏa thần kinh cơ, muối canxi có thể đảo ngược tình trạng liệt hô hấp, nhưng có thể cần hỗ trợ hô hấp cơ học. Phong tỏa thần kinh cơ và tê liệt cơ đã được chứng minh trên động vật thí nghiệm, sử dụng amikacin liều cao.

Việc sử dụng aminoglycosid cho bệnh nhân mắc bệnh thần kinh cơ như nhược cơ hoặc parkinson đòi hỏi phải hết sức thận trọng, do aminoglycosid tác động lên mỗi thần kinh cơ tương tự như curare và do đó có thể làm trầm trọng thêm tình trạng yếu cơ.

Aminoglycosid sử dụng tại chỗ như một phần của quy trình phẫu thuật được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn (ngoại trừ bằng quang). Đã có báo cáo về bệnh đec không hồi phục, suy thận và tử vong do phong bế thần kinh cơ khi sử dụng các chế phẩm aminoglycosid (bất kể mức độ) trong phẫu thuật.

Trẻ em

Thận trọng khi sử dụng aminoglycosid ở trẻ sinh non và trẻ sơ sinh do thận của những bệnh nhân này chưa hoàn thiện, gây kéo dài thời gian bán thải trong huyết thanh của cơ thể chất này.

Sản phẩm thuốc có chứa 354 mg natri trong mỗi 100 mL, tương đương với 17,7% mức tiêu thụ tối đa hàng ngày của WHO là 2 g natri cho một người lớn.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Aminoglycosid có thể gây hại cho thai nhi. Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng aminoglycosid ở phụ nữ có thai. Aminoglycosid có thể gây hại cho thai nhi. Aminoglycosid đi qua nhau thai và đã có báo cáo về diếc bẩm sinh toàn bộ, không hồi phục ở trẻ em có mẹ dùng streptomycin trong thời kỳ mang thai. Mặc dù chưa có báo cáo về các tác dụng phụ trên thai nhi hoặc trẻ sơ sinh ở phụ nữ có thai điều trị bằng các aminoglycosid khác, vẫn tồn tại khả năng gây hại. Nếu amikacin được sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng sản phẩm thuốc này, bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Không sử dụng Amikacin Kabi trong thời kỳ mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng của người mẹ cần phải được điều trị bằng amikacin. Cần giám sát y tế nếu việc điều trị được cho là cần thiết, (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Không rõ amikacin/các chất chuyển hóa có được tiết vào sữa mẹ hay không. Cần quyết định nên ngừng cho con bú hoặc ngừng sử dụng Amikacin Kabi khi xem xét lợi ích của việc cho con bú và lợi ích của việc dùng thuốc đối với người mẹ.

Chỉ sử dụng amikacin cho phụ nữ có thai và trẻ sơ sinh khi thật sự cần thiết và dưới sự giám sát y tế (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu về độc tính sinh sản ở chuột nhắt và chuột cống, không có báo cáo về tác động lên khả năng sinh sản hoặc độc tính trên bào thai.

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

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

Trong trường hợp sử dụng cho bệnh nhân ngoại trú, nên thận trọng khi lái xe và sử dụng máy vì những ảnh hưởng không mong muốn có thể xảy ra như rối loạn thăng bằng.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Kết hợp aminoglycosid với kháng sinh beta-lactam cho tác dụng kháng khuẩn hiệp đồng.

Nên tránh dùng đồng thời hoặc dùng sau đó, đường toàn thân hoặc tại chỗ với các chất gây độc thần kinh, gây độc tai hoặc gây độc thần khác vì khả năng xảy ra tác dụng tăng cường. Độc tính của amikacin có thể tăng lên bởi các chất gây độc thần kinh, gây độc tai và/hoặc gây độc thần sau:

- Các aminoglycosid khác
- Các liệu pháp hóa trị chống neoplom khác, ví dụ: bacitracin, amphotericin B, các cephalosporin, vancomycin, kanamycin, procainamid, một lượng lớn máu có citrat hoặc gây mê qua đường hô hấp (ví dụ như halothan), tác dụng phong bế thần kinh cơ của các hoạt chất có thể được tăng lên. Trong trường hợp phẫu thuật, bác sĩ gây mê phải được thông báo rằng sản phẩm thuốc này đang được sử dụng. Tiêm các muối canxi có thể đảo ngược sự phong bế thần kinh cơ do các aminoglycosid gây ra (xem phần Quá liều và cách xử trí).
- Thuốc ức chế miễn dịch: ciclosporin, tacrolimus
- Thuốc lợi tiểu tác dụng nhanh, ví dụ: furosemid hoặc acid ethacrynic (suy thận chức năng do mất nước, tác dụng gây độc tai tiềm ẩn của thuốc). Có thể bị diếc không hồi phục.

Khi kết hợp amikacin với một tác nhân có khả năng gây độc cho thận hoặc tai, cần theo dõi rất chặt chẽ khả năng nghe và chức năng thính. Trong trường hợp sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu tác dụng nhanh, tình trạng hydrat hóa của bệnh nhân nên được theo dõi.

Amikacin / thuốc gây mê methoxyfluran

Aminoglycosid có thể làm tăng tác dụng gây tổn thương thận của methoxyfluran. Khi sử dụng đồng thời, có thể gây ra các bệnh lý thần kinh cực kỳ nghiêm trọng.

Amikacin / thuốc giãn cơ và các thuốc khác

Khi điều trị đồng thời amikacin với các chất có hoạt tính giãn cơ (ví dụ: d-tubocurarin), tác nhân curare, độc tố botulinum, kháng sinh polymyxin, procainamid, một lượng lớn máu có citrat hoặc gây mê qua đường hô hấp (ví dụ như halothan), tác dụng phong bế thần kinh cơ của các hoạt chất có thể được tăng lên. Trong trường hợp phẫu thuật, bác sĩ gây mê phải được thông báo rằng sản phẩm thuốc này đang được sử dụng. Tiêm các muối canxi có thể đảo ngược sự phong bế thần kinh cơ do các aminoglycosid gây ra (xem phần Quá liều và cách xử trí).

Giám hoạt tính trong huyết thanh có thể xảy ra khi dùng aminoglycosid hoặc penicillin *in vivo* bằng các đường riêng biệt.

Tăng nguy cơ hạ canxi huyết khi dùng aminoglycosid với bisphosphonat.

Thiamin (vitamin B₁) dùng đồng thời có thể bị phá hủy bởi thành phần natri bisulfit của công thức amikacin sulfat.

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

Tương kỵ của thuốc

Amikacin Kabi là chế phẩm sử dụng ngay và không được pha trộn với bất kỳ sản phẩm nào khác (ngoại trừ những dung dịch tương hợp được đề cập trong phần Cách dùng), nhưng phải sử dụng riêng biệt, phù hợp với liều lượng khuyến cáo và phương pháp sử dụng.

Không được phép trộn aminoglycosid trong dung dịch tiêm truyền với kháng sinh beta-lactam (ví dụ như các penicilin, cephalosporin), vì điều này có thể gây bất hoạt và mất hoạt lý của thuốc kết hợp.

Các tương kỵ hóa học đã được biết đến với amphotenic, clorothiazid, erythromycin, heparin, nitrofurantoin, novobiocin, phenytoin, sulfadiazin, thiopenton, chlortetracyclin, vitamin B và vitamin C. Không được trộn amikacin với các sản phẩm thuốc này.

Tình trạng mất hoạt tính khi trộn lẫn các aminoglycosid và kháng sinh beta-lactam vẫn có thể tồn tại khi lấy mẫu để đo nồng độ kháng sinh trong huyết thanh và có thể dẫn đến kết quả thấp hơn đáng kể do sai số liều lượng và hậu quả là nguy cơ gây độc. Mẫu bệnh phẩm phải được xử lý nhanh chóng và đặt trong nước đá hoặc bổ sung

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Hiểm gặp: Suy giảm chức năng hô hấp⁴ Rất hiếm gặp: Liệt hô hấp⁴	
Không rõ:	Ngưng thở, co thắt phế quản
Rối loạn dạ dày, ruột: Ít gặp: Buồn nôn¹ Hiếm gặp: Nôn	
Rối loạn da và mô dưới da: Hiếm gặp: Phát ban, ngoại ban, ngứa, mảy đay (phản ứng quá mẫn)³	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Hiếm gặp: Đau khớp Rất hiếm gặp: Ức chế thần kinh cơ	
Rối loạn thận và tiết niệu: Ít gặp: Tồn thương ống thận², Suy thận² Rất hiếm gặp: Nhiễm độc thận, suy thận cấp	
Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm truyền: Hiếm gặp: Sốt do thuốc³	
Xét nghiệm: Hiếm gặp: Tăng aspartat aminotransferase, tăng alanin aminotransferase, tăng phosphatase kiềm (nhẹ và thoáng qua)	

Thông tin thêm về các tác dụng không mong muốn cụ thể

(1) Những tác dụng này đặc biệt được quan sát thấy khi vượt quá mức liều khuyến cáo, khi điều trị kéo dài hơn 10 ngày, hoặc khi không giảm liều đầy đủ cho bệnh nhân rối loạn chức năng thận. Triệu chứng rối loạn tiền đình ban đầu là chóng mặt, buồn nôn và nôn. Khám lâm sàng thường thấy rung giật nhãn cầu. Rối loạn tiền đình có thể hồi phục trong hầu hết mọi trường hợp. Các triệu chứng đầu tiên của rối loạn chức năng ọc tại thường bao gồm mất cảm nhận âm cao (≥4,000 Hertz) trước khi mất thính lực và chỉ được phát hiện bằng cách đo thính lực.

(2) Một tác dụng không mong muốn ít gặp khác là tổn thương ống thận cùng với suy thận. Cơ chế gây tổn thương thận liên quan đến sự tích tụ trong lysosome, ức chế men phospholipase và hoạt tử các tế bào ống sau khi dùng amikacin nhiều lần. Chế độ liều một lần mỗi ngày có thể làm giảm nguy cơ nhiễm độc thận. Tổn thương thận có thể hồi phục ở các mức độ khác nhau nhưng sẽ làm tăng nguy cơ tích lũy, có thể gây ra hoặc tăng cường các tác dụng gây độc tại. Có thể tăng nồng độ creatinin huyết thanh, xuất hiện albumin, tế bào hồng cầu và bạch cầu hoặc tế bào hình trụ trong nước tiểu, tăng urê máu và thiếu niệu.

(3) Tác dụng không mong muốn hiếm gặp là phản ứng quá mẫn như phát ban, ngứa, nổi mề đay và sốt do thuốc.

(4) Trong một số trường hợp hiếm, nếu tiêm truyền thuốc vào tĩnh mạch quá nhanh, các chức năng hô hấp có thể bị suy giảm nghiêm trọng. Trong một số trường hợp cá biệt, điều này có thể dẫn đến tê liệt hô hấp, nguy cơ này cũng tồn tại khi amikacin được dùng kết hợp với thuốc gây mê và thuốc giãn cơ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

(5) Amikacin không được bảo chế để tiêm nội nhãn. Mù và nhò máu võng mạc đã được báo cáo sau khi tiêm amikacin vào nội nhãn.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Dùng quá liều có thể gây ra độc tính trên thận, độc tính trên tai hoặc tác động giống các curare (phong bế thần kinh cơ).

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Trong trường hợp quá liều hoặc phản ứng gây độc, phải ngừng truyền amikacin và có thể áp dụng bài niệu. Trong trường hợp tăng cường việc đào thải amikacin ra khỏi máu nếu cần. Thăm phân phức mạc hoặc thăm phân máu có thể giúp loại bỏ amikacin tích tụ trong máu. Thăm phân máu hiệu quả hơn thăm phân phức mạc trong việc loại bỏ amikacin ra khỏi máu.

Có thể cân nhắc việc truyền thay máu ở trẻ sơ sinh, tuy nhiên, cần tham vấn chuyên gia trước khi thực hiện biện pháp này.

Các muối canxi được chỉ định để trung hòa tác động giống các curare. Thở máy có thể cần thiết trong trường hợp liệt hô hấp.

THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG

Đặc tính được lực học

Nhóm được lý: Kháng sinh dùng toàn thân; kháng sinh aminoglycosid, các aminoglycosid khác,

Mã ATC: J01GB06

Amikacin là một kháng sinh aminoglycosid bán tổng hợp có nguồn gốc từ kanamycin, thu được bằng cách acyl hóa với acid amino-hydroxybutyric ở nhóm amin C-1 của gốc 2-deoxystreptamin.

Cơ chế tác dụng:

Amikacin hoạt động dựa trên cơ chế ức chế tổng hợp protein ở ribosom của vi khuẩn bằng cách tương tác với RNS của ribosom và sau đó ức chế sự dịch mã ở các vi khuẩn nhạy cảm, từ đó tiêu diệt vi khuẩn. PK/PD

Các thông số PK/PD quan trọng nhất để dự đoán tác dụng diệt khuẩn của amikacin là tỷ số giữa nồng độ tối đa trong huyết thanh (Cmax) và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của tác nhân gây bệnh tương ứng. Tỷ lệ Cmax/MIC bằng 8: 1 hoặc 10: 1 được coi là mang lại hiệu quả tiêu diệt vi khuẩn và ngăn ngừa vi khuẩn tái phát triển. Amikacin cho thấy tác dụng hậu kháng sinh *in vitro* và *in vivo*. Tác dụng hậu kháng sinh cho phép kéo dài khoảng cách đưa liều mà không làm mất tác dụng đối với hầu hết các trực khuẩn Gram âm.

Cơ chế đề kháng:

Vi khuẩn đề kháng với amikacin có thể bằng một trong các cơ chế sau:

- Bất hoạt do enzym: Vi khuẩn tiết enzym gây biến đổi các phân tử aminoglycosid là cơ chế kháng thuốc phổ biến nhất. Điều này được điều hóa bởi acetyltransferase, phosphotransferase, hoặc nucleotidyltransferase, được mã hóa chủ yếu bởi plasmid. Amikacin đã được chứng minh là có hiệu quả đối với nhiều chủng kháng aminoglycosid do khả năng chống lại sự phân hủy bởi các enzym gây bất hoạt aminoglycosid.
- Giảm tính thấm của tế bào: Các cơ chế đề kháng này được quan sát thấy ở *Pseudomonas aeruginosa*. Dữ liệu gần đây cho thấy sự xuất hiện của các cơ chế đề kháng tương tự ở *Acinetobacter spp.*
- Thay đổi cấu trúc đích: Đôi khi quan sát thấy những thay đổi bên trong ribosom dẫn đến sự đề kháng của vi khuẩn với kháng sinh.

Sự xuất hiện của kháng thuốc trong quá trình điều trị là bất thường. Có sự đề kháng chéo một phần giữa amikacin và các kháng sinh aminoglycosid khác.

Breakpoints: Theo EUCAST (phiên bản 10.0, có hiệu lực từ 01-01-2020), các giá trị giới hạn sau áp dụng cho amikacin:

Vi khuẩn	EUCAST Breakpoint* (mg/L)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacterales</i> ¹ - Nhiễm khuẩn toàn thân - Nhiễm khuẩn xuất phát từ đường tiết niệu	8 ² 8	8 ² 8
<i>Pseudomonas spp.</i> - Nhiễm khuẩn toàn thân - Nhiễm khuẩn xuất phát từ đường tiết niệu	16 ² 16	16 ² 16
<i>Acinetobacter spp.</i> - Nhiễm khuẩn toàn thân - Nhiễm khuẩn xuất phát từ đường tiết niệu	8 ² 8	8 ² 8
<i>Staphylococcus spp.</i> - <i>S. aureus</i>³ - Staphylococci âm tính với coagulase³	8 ² 8²	8 ² 8²
<i>Breakpoint không liên quan đến loài</i>	1	1

¹ Breakpoint không áp dụng cho *Plesiomonas shigelloides* vì aminoglycosid có hoạt tính nội tại thấp đối với loài này.

² Đối với nhiễm khuẩn toàn thân, phải sử dụng aminoglycosid kết hợp với các liệu pháp khác. Trong trường hợp này, breakpoint/ECOFF có thể được sử dụng để phân biệt giữa các loài có và không có cơ chế đề kháng. Đối với các chủng phân lập không kháng thuốc, có nhận xét trong báo cáo: "Aminoglycosid thường được sử dụng kết hợp với các kháng sinh khác, để hỗ trợ tác dụng của aminoglycosid hoặc để mở rộng phổ điều trị. Trong các trường hợp nhiễm khuẩn toàn thân, aminoglycosid phải được hỗ trợ bởi liệu pháp khác." Để biết thêm thông tin, truy cập http://www.eucast.org/guidance_documents/.

³ Sự đề kháng với amikacin được xác định một cách đáng tin cậy nhất bằng cách thử với kanamycin (MIC> 8 mg/L). Đường kính vùng đối với đĩa kanamycin 30 µg tương ứng là R <18 mm đối với *S. aureus* và R < 22 mm đối với tụ cầu âm tính với coagulase.

Phổ tác dụng của amikacin:

Tỷ lệ đề kháng mắc phải có thể thay đổi theo địa lý và theo thời gian đối với các loài nhất định và thông tin về sự kháng thuốc ở địa phương là rất quan trọng, đặc biệt khi điều trị các nhiễm khuẩn nghiêm trọng. Khi cần thiết, cần tham vấn ý kiến của chuyên gia khi tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương cho thấy tác dụng của thuốc trong ít nhất một số loại nhiễm khuẩn vẫn chưa được xác định.

Những loài nhạy cảm phổ biến
<i>Vi khuẩn Gram dương hiếu khí</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> [*]
<i>Vi khuẩn Gram âm hiếu khí</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> [*]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica (Enteritis-Salmonellen)</i> [*]
<i>Serratia liquefaciens</i> [*]
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>
<i>Những vi khuẩn có khả năng kháng thuốc</i>
<i>Vi khuẩn Gram dương hiếu khí</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Vi khuẩn Gram âm hiếu khí</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Những loài vốn đã kháng thuốc</i>
<i>Vi khuẩn Gram dương hiếu khí</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Vi khuẩn Gram âm hiếu khí</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

<i>Vi khuẩn kỵ khí</i>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Các vi khuẩn khác</i>
<i>Chlamydia spp</i>
<i>Chlamydophila spp</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^{*} Chưa có dữ liệu sẵn có tại thời điểm bằng được xuất bản. Độ nhạy cảm được giả định trong các tài liệu chính thống, công trình tiêu chuẩn và liệu pháp khuyến nghị.

[†] Tỷ lệ đề kháng của các chủng phân lập từ các nhóm bệnh nhân đặc biệt, ví dụ: bệnh nhân xơ nang là ≥10%.

Các lưu ý khác:

Aminoglycosid thích hợp phối hợp với các kháng sinh khác để điều trị cầu khuẩn Gram dương.

Đặc tính được động học

Hấp thu

Khi uống, amikacin thực tế không hấp thu, nó chỉ được sử dụng qua đường tiêm truyền. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khi truyền 1 - 2 giờ. Thời gian bán thải của thuốc trong huyết thanh là 2,2 - 2,4 giờ. Thời gian bán thải có thể dài hơn đối với bệnh nhân suy thận và trẻ sinh non hoặc trẻ sơ sinh.

Nồng độ thuốc trong huyết thanh là 38 µg/mL tại thời điểm kết thúc truyền sau khi truyền tĩnh mạch liên tục trong 30 phút với liều 7,5 mg/kg. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, sau khi truyền tĩnh mạch liên tục trong 30 phút với liều 15 mg/kg, nồng độ trong huyết thanh đạt khoảng 77 µg/mL tại thời điểm kết thúc truyền và 47 µg/mL và 1 µg/mL, tương ứng tại thời điểm 1 và 12 giờ sau khi kết thúc truyền.

Ở người cao tuổi với độ thanh thải creatinin trung bình là 64 mL/phút, sau khi truyền tĩnh mạch trong 30 phút với liều 15 mg/kg, nồng độ trong huyết thanh là 55 µg/mL tại thời điểm kết thúc truyền và 5,4 µg/mL và 1,3 µg/mL, tương ứng tại thời điểm 12 và 24 giờ sau khi kết thúc truyền.

Trong các nghiên cứu đa liều, không có tác dụng tích lũy nào được chứng minh ở những người có chức năng thận bình thường khi dùng liều đơn hàng ngày từ 15 đến 20 mg/kg

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến của amikacin là khoảng 24 L (28% trọng lượng cơ thể). Tỷ lệ gắn với protein huyết tương đã được xác định là 4% - 10%.

Sau khi dùng liều khuyến cáo, amikacin đạt được nồng độ điều trị trong xương, tim, túi mật, mô phổi, nước tiểu, mật, dịch tiết phế quản, đờm, dịch kê, dịch màng phổi và dịch khớp.

Amikacin khuếch tán vào dịch não tủy khi màng não bị viêm. Khoảng 10% đến 20% nồng độ thuốc trong huyết thanh đi qua màng não khỏe mạnh, nhưng có thể tăng lên 50% khi màng não bị viêm.

Thuốc tích lũy ở võ thận và dịch tai trong, và chỉ được đào thải từ từ khỏi các khoang sâu này.

Amikacin đi qua hàng rào nhau thai và được tiết vào sữa mẹ. Nồng độ đạt đến 20% nồng độ thuốc trong huyết thanh ở người mẹ được tìm thấy trong máu của thai nhi và trong nước ối.

Sinh chuyển hóa

Amikacin không được chuyển hóa trong cơ thể người.

Thải trừ

Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, độ thanh thải amikacin trong huyết thanh trung bình là 100 mL/phút và độ thanh thải qua thận là 94 mL/phút. Amikacin được thải trừ qua quá trình lọc cầu thận là chủ yếu.

Phân lớn thể tích (60% - 82%) được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng 6 giờ đầu. Chỉ một lượng rất nhỏ được bài tiết qua mật. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, 91% và 95% liều amikacin (tiêm bắp) được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu tương ứng trong vòng 8 và 24 giờ.

Amikacin có thể được đào thải bằng việc thẩm tách máu với tỷ lệ thấp hơn thẩm phân phúc mạc. Tùy thuộc vào phương pháp lọc máu mà 50% (khoảng 29% - 81%) hoặc 40% - 80% liều dùng được thải trừ tương ứng trong vòng 4 hoặc 8 giờ.

Bệnh nhân nhi

Dữ liệu từ các thử nghiệm đa liều hàng ngày cho thấy nồng độ thuốc trong dịch tủy sống ở trẻ bình thường xấp xỉ 10 đến 20% nồng độ trong huyết thanh và có thể đạt 50% khi màng não bị viêm.

Sử dụng đường tĩnh mạch

Ở trẻ sơ sinh và đặc biệt ở trẻ sinh non, sự thải trừ amikacin qua thận bị giảm.

Trong một nghiên cứu đơn lẻ ở trẻ sơ sinh (1-6 ngày tuổi), được phân nhóm theo cân nặng lúc sinh (<2000g, 2000g – 3000g và> 3000g). Amikacin được tiêm bắp và/hoặc sử dụng đường tĩnh mạch với liều 7,5 mg/kg. Độ thanh thải ở trẻ sơ sinh > 3000g là 0,84 mL/phút/kg và thời gian bán thải cuối cùng khoảng 7 giờ. Trong nhóm này, thể tích phân bố ban đầu và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định lần lượt là 0,3 mL/kg và 0,5 mg/kg. Ở các nhóm có cân nặng lúc sinh thấp hơn, độ thanh thải/kg thấp hơn và thời gian bán thải dài hơn. Liều lặp lại sau mỗi 12 giờ ở tất cả các nhóm trên không cho thấy sự tích lũy sau 5 ngày.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trong các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại, các tác động chính là độc tính trên thận và độc tính trên tai.

Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành về khả năng gây đột biến hoặc gây ung thư của amikacin.

Trong các nghiên cứu về độc tính sinh sản, amikacin gây độc tính trên thận liên quan đến liều ở chuột cống mang thai và bào thai của chúng, và các nghiên cứu về độc tính sinh sản ở chuột con, chuột cống và thỏ cho thấy tỷ lệ tử vong thai tăng lên. Quan sát thấy có nguy cơ gây tổn thương tai trong và thận cho bào thai đối với các kháng sinh nhóm aminoglycosid.

QUY CÁCH ĐỒNG GÓI

Thùng 10 chai 100mL

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

Dùng dịch sau khi mở nắp/pha loãng lần đầu: Độ ổn định hóa lý đã được chứng minh là 6 giờ ở 25°C.

Từ quan điểm vi sinh vật, trừ khi phương pháp mở/pha loãng ngăn ngừa nguy cơ nhiễm vi sinh vật, sản phẩm nên được sử dụng ngay. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản thuộc về trách nhiệm của người sử dụng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

Fresenius Kabi Polska Sp. zo o.

ul. Sienkiewiczza 25, 99-300 Kutno, Ba Lan.