

MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC (MẶT TRƯỚC)

1. TÊN THUỐC:

Rx

BIOCEROMY 150

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

ĐỂ XA TẮM TAY TRẒEM

DỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất:

Clindamycin (dưới dạng clindamycin hydroclorid) 150 mg.

Thành phần tá dược:

Avicel PH101, Magnesi stearat, Talc, Natri stearyl fumarat, Natri docusat.

4. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nang cứng số 1 màu tím-đỏ nâu, bột thuốc trong nang màu trắng, khô tối. Nắp và thân nang khít, không biến dạng, không nứt vỡ, bột thuốc không rơi ra ngoài.

5. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn gram dương, bao gồm *Staphylococci* (cả sản xuất penicilinase và không penicilinase), *Streptococci* (trừ *Streptococcus faecalis*) và *Pneumococci*. Thuốc cũng được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn kỵ khí nhạy cảm.

Clindamycin không xuyên qua hàng rào máu/não ở nồng độ điều trị.

6. CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG:

Cách dùng:

Dùng đường uống. Uống viên Bioceromy 150 với ly nước đầy. Hấp thu của clindamycin không ảnh hưởng bởi sự có mặt của thức ăn.

Liều dùng:

Người lớn:

Nhiễm trùng nặng vừa phải: 150 - 300 mg/lần, 6 giờ một lần.

Nhiễm trùng nặng: 300 - 450 mg/lần, 6 giờ một lần.

Người cao tuổi:

Thời gian bán thải, thể tích phân bố, độ thanh thải, và mức độ hấp thu sau khi dùng clindamycin hydroclorid không bị thay đổi khi độ tuổi tăng. Phân tích dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng không cho thấy bất kỳ sự gia tăng độc tính liên quan đến tuổi. Do đó, không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Trẻ em:

Viên nang cứng clindamycin chỉ được sử dụng cho trẻ em có thể nuốt được dạng viên nang.

Liều 12-25 mg/kg/ngày, 6 giờ 1 lần tùy thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn.

Việc sử dụng toàn bộ viên nang có thể không phù hợp để cung cấp chính xác liều mg/kg cần thiết cho điều trị ở trẻ em.

Liều dùng trong suy thận/suy gan: không cần điều chỉnh liều clindamycin ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan.

Lưu ý: Trong trường hợp nhiễm khuẩn do liên cầu beta tan huyết nhóm A, điều trị clindamycin phải tiếp tục ít nhất 10 ngày để giảm khả năng bị sốt thấp khớp hoặc viêm cầu thận sau đó.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Bioceromy 150 chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn cảm với clindamycin, lincomycin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm các phản ứng đa nghiêm trọng như phản ứng do thuốc với tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS), hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì do nhiễm độc (TEN) và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) điều trị bằng clindamycin. Nếu quá mẫn hoặc phản ứng đa nghiêm trọng xảy ra, ngừng sử dụng clindamycin và tiến hành điều trị bằng liệu pháp thích hợp (xem phần chống chỉ định và phần tác dụng không mong muốn).

Bioceromy 150 chỉ nên được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn nặng. Khi xem xét việc sử dụng thuốc này, bác sĩ/được sĩ cần chú ý loại nhiễm khuẩn và nguy cơ tiềm ẩn gây tiêu chảy, vì các trường hợp viêm đại tràng đã được báo cáo trong quá trình sử dụng hoặc hai đến ba tuần sau khi sử dụng clindamycin.

Các nghiên cứu chỉ ra các độc tố được sản xuất bởi *Clostridia* (đặc biệt là *Clostridium difficile*) là nguyên nhân chính gây viêm đại tràng do kháng sinh. Những nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng độc tố *Clostridium* này thường nhạy cảm *in vitro* với vancomycin. Dùng 125 - 500 mg vancomycin đường uống bốn lần một ngày, các độc tố trong phân nhanh chóng không còn được phát hiện, đồng thời có cải thiện triệu chứng tiêu chảy trên lâm sàng.

Viêm đại tràng là một bệnh có các triệu chứng lâm sàng đa dạng từ tiêu chảy nhẹ, mất nước đến tiêu chảy nặng, tăng bạch cầu, sốt, đau quặn bụng nghiêm trọng, có thể cần truyền máu và truyền dịch. Nếu bệnh tiến triển, có thể gây viêm phúc mạc, sốc và phình đại tràng nhiễm độc, dẫn tới tử vong.

Cần ngừng sử dụng thuốc ngay lập tức khi xuất hiện tiêu chảy rõ rệt. Bệnh có khả năng nghiêm trọng hơn ở những bệnh nhân lớn tuổi hoặc bệnh nhân bị suy nhược.

Bệnh thường được chẩn đoán qua các triệu chứng lâm sàng, nhưng cũng có thể bằng cách nội soi đại tràng. Bệnh có thể được xác định thêm bằng nuôi cấy phân trên môi trường chọn lọc cho *Clostridium difficile* và xét nghiệm mẫu phân cho độc tố của *C. difficile*.

Tiêu chảy do *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng đối với hầu hết các thuốc kháng sinh, bao gồm clindamycin, và mức độ có thể từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng dẫn đến tử vong. Điều trị bằng các thuốc kháng sinh sẽ làm thay đổi hệ vi sinh tự nhiên của ruột dẫn tới sự phát triển quá mức của *C. difficile*.

Clostridium difficile sinh ra độc tố A và B góp phần làm phát triển CDAD. Các chủng *C. difficile* sinh nhiều độc tố là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, vì các nhiễm khuẩn này có thể khó chữa khi dùng các liệu pháp kháng sinh và có thể cần phải cắt bỏ đại tràng. Cần phải nghĩ đến bệnh CDAD ở tất cả các bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy sau khi dùng các chất kháng khuẩn. Cần ghi bệnh án cẩn thận vì đã có báo cáo CDAD xảy ra sau hơn 2 tháng kể từ khi điều trị bằng kháng sinh.

Thận trọng: Nên thận trọng khi kê đơn clindamycin cho những người có tiền sử bệnh đường ruột, đặc biệt là viêm đại tràng.

Xét nghiệm chức năng gan và thận định kỳ nên được thực hiện trong thời gian điều trị kéo dài. Các xét nghiệm này cũng được khuyến cáo thực hiện ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Sử dụng clindamycin kéo dài, như với bất kỳ kháng sinh nào, có thể dẫn đến siêu nhiễm trùng do các vi khuẩn kháng clindamycin.

Cần thận trọng khi sử dụng clindamycin ở những người bị dị ứng. Sản phẩm thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactose, hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

9. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ mang thai

Đã có bằng chứng về độc tính trên mẹ và phôi trong các nghiên cứu trên động vật. Clindamycin đi qua nhau thai ở người. Sau nhiều liều, nồng độ thuốc trong nước ối đã xấp xỉ 30% nồng độ trong máu của mẹ.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với phụ nữ mang thai, sử dụng clindamycin toàn thân trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ không làm gia tăng tần số dị tật bẩm sinh. Không có đầy đủ nghiên cứu có kiểm soát ở phụ nữ mang thai trong ba tháng đầu của thai kỳ. Clindamycin chỉ được sử dụng trong thai kỳ khi thực sự cần thiết.

Phụ nữ con bú

Clindamycin dùng đường uống và tiêm tĩnh mạch đã được báo cáo xuất hiện trong sữa mẹ ở khoảng từ 0,7 đến 3,8µg / mL. Do có khả năng gây phản ứng phụ nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, không nên dùng clindamycin cho bà mẹ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột được điều trị bằng clindamycin cho thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hoặc khả năng giao phối.

10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Clindamycin không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Clindamycin tác dụng chẹn thần kinh cơ nên có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chẹn thần kinh cơ khác. Do đó, thuốc nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân sử dụng các thuốc này.

Thuốc kháng vitamin K:

Đã có báo cáo về tăng các chỉ số xét nghiệm về đông máu (PT/INR) và/hoặc xuất huyết ở những bệnh nhân được điều trị bằng Clindamycin kết hợp với một thuốc chống đông kháng vitamin K (ví dụ như warfarin, acenocoumarol và fluidion). Vì vậy, cần thường xuyên theo dõi các kết quả xét nghiệm đông máu ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng vitamin K.

Phối hợp clindamycin với các thuốc ức chế CYP3A4 và CYP3A5

Clindamycin được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và chuyển hóa bởi CYP3A5 ở mức độ thấp hơn, chất chuyển hóa chính là clindamycin sulfoxid và chất chuyển hóa lượng nhỏ là N -desmethylclindamycin. Do đó, các chất ức chế CYP3A4 và CYP3A5 có thể làm giảm độ thanh thải clindamycin và các thuốc gây cảm ứng các isoenzym này có thể làm tăng độ thanh thải clindamycin. Khi sử dụng clindamycin cùng các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh như rifampicin, theo dõi khả năng giảm tác dụng của clindamycin.

Nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng clindamycin không ức chế CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 hoặc CYP2D6 và chỉ ức chế vừa phải CYP3A4. Do đó, không có tương tác quan trọng trên lâm sàng khi dùng clindamycin cùng các thuốc chuyển hóa bởi các enzym này.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Bảng dưới đây liệt kê các phản ứng bất lợi được xác định thông qua các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng và giám sát sau khi thuốc lưu hành theo mức độ, tần số và theo hệ cơ quan.

Nhóm tần số được xác định theo quy ước sau: Rất phổ biến ($\geq 1/10$); Phổ biến ($\geq 1/100$ và $< 1/10$); Không phổ biến ($1/1.000$ và $< 1/100$); Hiếm ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1.000$); Rất hiếm ($< 1/10.000$); và Không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần số, các hiệu ứng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Hệ cơ quan	Rất phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm	Rất hiếm	Không biết
Nhiễm trùng và nhiễm độc		viêm đại tràng giả mạc*#				viêm đại tràng* do <i>Clostridium difficile</i> Nhiễm trùng âm



MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC (MẶT SAU)

Hệ cơ quan	Rất phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm	Rất hiếm	Không biết
Rối loạn hệ huyết học và hệ bạch huyết						Mất bạch cầu hạt * Giảm bạch cầu * Giảm bạch cầu trung tính * Giảm tiểu cầu * Bạch cầu ái toan
Rối loạn hệ miễn dịch						Sốc phản vệ *, phản ứng sốc phản vệ *, phản ứng phản vệ *, quá mẫn*.
Rối loạn hệ thần kinh						Rối loạn vị giác
Rối loạn hệ tiêu hóa		Đau bụng, tiêu chảy	Buồn nôn, nôn			Loét thực quản ** Viêm thực quản **
Rối loạn hệ gan mật						Vàng da
Rối loạn da và dưới da			Ban sẩn, mề đay			Hội tử biểu bì do độc (TEN) *, Hội chứng Steven Johnson (SJS) *, phản ứng do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) *, ngộ độc ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) *, phù mạch *, hồng ban đa dạng *, viêm đa trục vảy, viêm đa bong nước *, ban dạng sỏi, ngứa
Xét nghiệm cận lâm sàng		Xét nghiệm chức năng gan bất thường				

*ADR được xác định sau khi thuốc lưu hành.

^ ADR khi sử dụng dạng uống.

Xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng clindamycin nếu ỉa chảy hoặc viêm đại tràng xảy ra, điều trị bằng metronidazol liều 250 - 500 mg uống, 6 giờ một lần, trong 7 - 10 ngày. Dùng nhựa trao đổi anion như: Cholestyramin hoặc colestipol để hấp thụ độc tố của *Clostridium difficile*.

Cholestyramin không được uống đồng thời với metronidazol vì metronidazol liên kết với cholestyramin và bị mất hoạt tính.

Không thể loại clindamycin khỏi máu một cách có hiệu quả bằng thẩm tách.

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

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Trong trường hợp quá liều không có chỉ định điều trị cụ thể. Nếu đời trong huyết tương của clindamycin là 2,4 giờ. Thẩm tách máu và thẩm phân phúc mạc không hiệu quả trong việc loại bỏ clindamycin khỏi huyết tương.

Nếu xảy ra phản ứng bất lợi dị ứng, điều trị bằng các phương pháp khẩn cấp thông thường, bao gồm corticosteroid, adrenalin và thuốc kháng histamin.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Kháng sinh để điều trị toàn thân, nhóm lincosamid.

Mã ATC: J01FF01.

Cơ chế hoạt động

Clindamycin là một loại kháng sinh lincosamid có tác dụng kim khuẩn, chủ yếu chống lại vi khuẩn ưa khí gram dương và một loạt các vi khuẩn kỵ khí. Clindamycin ức chế tổng hợp protein ở vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn với tiểu đơn vị 50S ribosom, tác dụng chính là ức chế sự tạo thành các liên kết peptid. Vị trí tác dụng của clindamycin cũng giống vị trí tác dụng của erythromycin. Tác dụng của clindamycin chủ yếu là kim khuẩn mặc dù nồng độ cao có thể diệt khuẩn các chủng vi khuẩn nhạy cảm. Clindamycin phosphat không có hoạt tính cho tới khi được thủy phân nhanh *in vivo* thành clindamycin tự do có hoạt tính.

Kháng thuốc

Kháng clindamycin thường xảy ra do kháng chéo giữa các nhóm kháng sinh macrolid - lincosamid - streptogramin B (MLS_B), có thể được tạo thành hoặc cảm ứng.

Điểm giới hạn

Các điểm giới hạn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) như sau:

EUCAST

Staphylococci: nhạy cảm ≤ 0,25 kháng > 0,5

Streptococci ABCG và *pneumoniae*: nhạy cảm ≤ 0,5 kháng > 0,5

Kỵ khí gram dương: nhạy cảm ≤ 4 kháng > 4

Kỵ khí gram âm: nhạy cảm ≤ 4 kháng > 4

Mối quan hệ PK/PD

Hiệu quả liên quan đến tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc tự do trong máu theo thời gian (AUC) với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với mầm bệnh (FAUC/MIC).

Độ nhạy cảm

Kháng thuốc xảy ra ở mức độ khác nhau trên các vùng miền theo phân bố địa lý. Điều tra dịch tễ địa phương về tỉ lệ kháng thuốc là cần thiết, đặc biệt là khi điều trị nhiễm khuẩn nặng.

Các loài nhạy cảm:

Hiệu khí gram dương

*Staphylococcus aureus**

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Viridans streptococci

Kỵ khí

Nhóm *Bacteroides fragilis*

Prevotella trước đây được gọi *Bacteroides melaninogenicus*

Bifidobacterium spp.

Clostridium perfringens

Eubacterium spp.

Fusobacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium spp.

Veillonella spp.

Kháng thuốc

Clostridia spp.

Enterococci

Enterobacteriaceae

* Có tới 50% *S. aureus* nhạy cảm với methicillin đã được báo cáo là kháng với clindamycin ở một số khu vực. Hơn 90% *S. aureus* kháng methicillin (MRSA) kháng clindamycin và không nên sử dụng trong khi chờ kết quả xét nghiệm độ mẫn cảm nếu có bất kỳ nghi ngờ nào về MRSA.

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Đặc điểm chung của hoạt chất

Khoảng 90% liều clindamycin hydroclorid được hấp thu từ đường tiêu hóa. Sau khi uống khoảng 1 giờ liều 150, 300 và 600 mg (tính theo clindamycin), nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương tương ứng là 2 - 3 µg/ml, 4 µg/ml và 8 µg/ml. Nồng độ trung bình vào khoảng 0,7 µg/ml sau 6 giờ. Sự hấp thu không bị giảm đi đáng kể khi uống cùng thức ăn, nhưng tốc độ hấp thu có thể bị giảm.

Clindamycin được phân bố rộng khắp trong các dịch và mô của cơ thể, gồm cả xương, nhưng sự phân bố không đạt được nồng độ có ý nghĩa lâm sàng trong dịch não tủy. Thuốc khuếch tán qua nhau thai vào tuần hoàn thai; thuốc cũng có xuất hiện trong sữa mẹ và có nồng độ cao trong mắt. Thuốc tích lũy trong bạch cầu và đại thực bào. Trên 90% nồng độ clindamycin trong vòng tuần hoàn liên kết với protein huyết tương. Các nghiên cứu *in vitro* trên vi thể gan và ruột của người chỉ ra rằng clindamycin bị oxy hóa chủ yếu bởi CYP3A4, một lượng nhỏ bởi CYP3A5, để tạo thành clindamycin sulfoxid và một chất chuyển hóa khác với lượng nhỏ, N-desmethylclindamycin.

Thời gian bán thải là 2 - 3 giờ, nhưng có thể kéo dài ở trẻ sơ sinh thiếu tháng và bệnh nhân suy thận nặng.

Clindamycin có thể chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa N-demethyl và sulfoxid có hoạt tính và một số chất chuyển hóa khác không có hoạt tính. Khoảng 10% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng thuốc hoạt tính hoặc chất chuyển hóa và khoảng 4% trong phân; phần còn lại được bài tiết chậm dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt tính sau vài ngày. Clindamycin không được loại bỏ hiệu quả khỏi máu bằng thẩm tách máu.

Đặc điểm ở bệnh nhân

Không có đặc điểm đặc biệt.

Xem phần "Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng" để biết thêm thông tin.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 10 vỉ x 10 viên, hộp 1 vỉ x 10 vỉ x 10 viên.

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng quá thời hạn ghi trên bao bì.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: ĐDVN.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2
Lô 27, khu công nghiệp Quang Minh, thị trấn Quang Minh,
huyện Mê Linh, thành phố Hà Nội
ĐT: 024.39716291 FAX: 024.35251484

