



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc **DOLATE 180**

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc

THÀNH PHẦN

Mỗi 5 ml **DOLATE 180** sau khi hoàn nguyên chứa:

Dược chất: Ceftributen (dưới dạng Cefdibuten dihydrat).....180 mg/5 ml
Tá dược: Đường kính, mannitol, povidon, xanthan gum, acid citric, mùi dâu, colloidal silicon dioxide, natri benzoat vừa đủ.

DẠNG BÀO CHẾ:

Dolate 180: Bột thuốc trong lọ màu trắng hoặc hơi vàng, đồng nhất, khô, toi.

CHỈ ĐỊNH:

- Ceftibuten được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn nhẹ hoặc trung bình do các chủng vi khuẩn được nêu dưới đây:
- Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính do *H. influenzae* (bao gồm các chủng tiết lactamase), *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng tiết lactamase) hoặc *Streptococcus pneumoniae* (chỉ những chủng nhạy cảm với penicilin).
 - Viêm tai giữa cấp tính do vi khuẩn *H. influenzae* (bao gồm các chủng tiết lactamase), *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng tiết lactamase) hoặc *Streptococcus pneumoniae*.
 - Viêm họng và viêm amidan do *Streptococcus pyogenes*.

CÁCH DÙNG VÀ LIỀU LƯỢNG

Liều lượng:

Liều dùng và thời gian dùng thuốc cho từng bệnh nhân theo chỉ định của bác sĩ.
Liều khuyến cáo của hỗn dịch uống sau pha của Dolate 180 được trình bày trong bảng sau:

Loại nhiễm khuẩn	Liều tối đa/ngày	Liều dùng và số lần dùng/ngày	Thời gian dùng thuốc
Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi - Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính do <i>H. influenzae</i> (bao gồm các chủng tiết lactamase), <i>Moraxella catarrhalis</i> (bao gồm các chủng tiết lactamase) hoặc <i>Streptococcus pneumoniae</i> (chỉ những chủng nhạy cảm với penicilin). - Viêm tai giữa cấp tính do vi khuẩn <i>H. influenzae</i> (bao gồm các chủng tiết lactamase), <i>Moraxella catarrhalis</i> (bao gồm các chủng tiết lactamase) hoặc <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	400 mg	400 mg / lần / ngày (Hỏi ý kiến bác sĩ trước khi dùng hoặc xem xét dạng dùng phù hợp khác)	10 ngày

- Viêm họng và viêm amidan do <i>Streptococcus pyogenes</i> .			
Trẻ em từ 6 tháng tuổi đến 11 tuổi	400 mg	9 mg/kg/lần/ngày	10 ngày
- Viêm họng và viêm amidan do <i>S. pyogenes</i> - Viêm tai giữa cấp tính do vi khuẩn <i>H. influenzae</i> (bao gồm các chủng sinh β -lactamase), <i>M. catarrhalis</i> (bao gồm các chủng sinh β -lactamase) hoặc <i>S. pyogenes</i> .			

Liều dùng cụ thể theo cân nặng:

Cân nặng (kg)	Liều dùng (9 mg/kg/lần/ngày)
10 kg	2,5 ml/lần/ngày
20 kg	5 ml/lần/ngày
30 kg	7,5 ml/lần/ngày
40 kg	10 ml/lần/ngày

Bệnh nhân trẻ em nặng từ 45 kg trở lên dùng liều tối đa hằng ngày là 400 mg.

Bệnh nhân suy thận

Đối với bệnh nhân suy thận phải điều chỉnh liều tùy thuộc mức độ thanh thải creatinin

+ $Cl_{cr} > 50$ ml /phút: 9 mg/kg/lần/ngày.

+ $30 \leq Cl_{cr} \leq 49$: 4,5 mg/kg/lần/ngày.

+ $5 \leq Cl_{cr} \leq 29$: 2,25 mg/kg/lần/ngày

Bệnh nhân chạy thận nhân tạo 2 hoặc 3 lần mỗi tuần có thể dùng một liều duy nhất 400 mg hoặc 9 mg/kg (tối đa 400 mg ceftibuten) sau mỗi lần chạy thận nhân tạo xong.

Cách dùng:

Uống trước bữa ăn 2 giờ hoặc sau bữa ăn 1 giờ.

Thêm 30 ml nước vào trong lọ, lắc đều, tiếp tục thêm nước đến vạch 60 ml, lắc đều

Chai 60 ml: Sau khi hoàn nguyên hỗn dịch ổn định trong 14 ngày khi được bảo quản trong tủ lạnh từ 2 - 8 °C. Lắc kỹ trước khi dùng.

Dụng cụ chia liều: Xylanh 5ml có chia vạch từ 1 đến 5 ml.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Người mẫn cảm với cephalosprin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

- Trước khi điều trị bằng ceftibuten, cần thận trọng với những người có tiền sử dị ứng với ceftibuten, các cephalosporin khác, penicillin hoặc các thuốc khác. Nếu thuốc được dùng cho bệnh nhân nhạy cảm với penicillin, cần cẩn thận vì mẫn cảm chéo giữa các beta-lactam đã được ghi nhận và có thể lên tới 10% số bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicillin. Nếu có các phản ứng dị ứng xảy ra khi dùng ceftibuten, hãy ngừng thuốc, các trường hợp xảy ra phản ứng dị ứng nghiêm trọng có

thể điều trị bằng epinephrine, các biện pháp hỗ trợ bao gồm thở oxy, truyền dịch, tiêm thuốc kháng histamine, các thuốc corticosteroid, các amin, tăng áp thông khí và các chỉ định lâm sàng khác.

- Viêm đại tràng giả mạc đã được ghi nhận với gần như tất cả các thuốc kháng sinh, bao gồm cả ceftibuten, mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến nguy hiểm tính mạng. Do đó cần theo dõi các bệnh nhân bị tiêu chảy khi sử dụng kháng sinh.

- Điều trị bằng các kháng sinh làm thay đổi hệ vi sinh vật trong ruột và có thể làm tăng sinh *clostridia*. Các nghiên cứu chỉ ra rằng độc tố do *Clostridium difficile* sinh ra là một trong những nguyên nhân chính gây ra "viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh".

- Sau khi chẩn đoán xác định viêm đại tràng giả mạc, nên áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp. Các trường hợp nhẹ của viêm đại tràng giả mạc thường khỏi khi ngừng thuốc. Trong các trường hợp vừa đến nặng, cần cân nhắc xử trí bằng truyền dịch, bổ sung protein và chất điện giải, điều trị bằng thuốc kháng sinh nhạy cảm với *Clostridium difficile*.

- Cũng như các kháng sinh phổ rộng khác, điều trị kéo dài có thể dẫn đến sự xuất hiện và phát triển quá mức của vi khuẩn kháng thuốc. Theo dõi sát sao bệnh nhân. Nếu có bội nhiễm xảy ra cần có biện pháp xử trí thích hợp.

- Liều Ceftibuten có thể được điều chỉnh ở những bệnh nhân suy thận tùy vào mức độ suy thận, đặc biệt ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/ phút hoặc chạy thận nhân tạo. Ceftibuten dễ dàng bị thẩm tách. Bệnh nhân chạy thận nhân tạo nên được theo dõi cẩn thận, ceftibuten nên được dùng sau khi chạy thận nhân tạo.

- Thận trọng với bệnh nhân có tiền sử bệnh tiêu hóa đặc biệt là viêm đại tràng.

- Sự an toàn và hiệu quả của ceftibuten ở trẻ dưới 6 tháng tuổi chưa được chứng minh.

- Người cao tuổi: Không cần giảm liều cho đối tượng này. Tuy nhiên cần được theo dõi chặt chẽ, đặc biệt là chức năng thận, có thể cần phải điều chỉnh liều.

- Thuốc có chứa sucrose, bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt enzym sucrose-isomaltase không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

- Ceftibuten không gây quái thai ở chuột mang thai với liều uống lên đến 400 mg/kg/ngày (gấp 8,6 lần liều ở người dựa trên liều mg/ m²/ ngày). Ceftibuten không gây quái thai ở thỏ mang thai với liều uống lên tới 40 mg/ kg/ ngày (gấp khoảng 1,5 lần trên người dựa trên liều mg/ m²/ ngày) và không thấy bằng chứng nào gây hại cho thai. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát tốt ở người mang thai, vì thế chỉ sử dụng cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

- Chưa biết liệu ceftibuten có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do có nhiều loại thuốc qua được sữa mẹ, nên thận trọng khi dùng ceftibuten cho phụ nữ cho con bú.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện.

TƯƠNG Kỵ, TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác thuốc

- Theophyllin: 12 tình nguyện viên nam khỏe mạnh đã được cho sử dụng ceftibuten 200 mg hai lần mỗi ngày trong 6 ngày. Vào mỗi buổi sáng tron ngày thứ 6 đã uống liều ceftibuten như trên, mỗi tình nguyện viên được truyền tĩnh mạch theophyllin (4mg/ kg). Dược động học của theophyllin không thay đổi. Ảnh hưởng của ceftibuten với theophyllin đường uống chưa được nghiên cứu.

- Thuốc kháng acid hoặc thuốc đối kháng thụ thể H2: Ảnh hưởng của tăng pH dạ dày lên sinh khả dụng của ceftibuten được đánh giá ở 18 tình nguyện viên trưởng thành khỏe mạnh. Mỗi tình nguyện viên được dùng 1 liều ceftibuten 400 mg. Một liều kháng acid dạng lỏng không ảnh hưởng đến C_{max} hoặc AUC của ceftibuten; tuy nhiên 150 mg ranitidine trong 12 giờ trong 3 ngày đã tăng C_{max} ceftibuten lên 23%, AUC ceftibuten tăng 16%. Liên quan lâm sàng của những sự gia tăng này không được biết đến.

Tương kỵ: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Người lớn: (viên nang)

Thường gặp: $ADR \geq 1/100$

Buồn nôn, nôn, đau đầu, tiêu chảy, khó tiêu, chóng mặt, đau bụng.

Ít gặp: $1/1000 < ADR < 1/100$

Chán ăn, táo bón, khô miệng, khó thở, khó tiểu, ợ hơi, mệt mỏi, đầy hơi, phân lỏng, nghẹt mũi, dị cảm, ngứa, phát ban, mơ màng, nhầm lẫn hương vị, mê đay, viêm âm đạo.

- Các chỉ số thay đổi khi sử dụng ceftibuten

Thường gặp: $\geq 1/100$: tăng BUN, tăng bạch cầu ái toan, giảm hemoglobin, tăng ALT (SGPT), tăng bilirubin.

Ít gặp: $>1/1000$; $<1/100$: Tăng Alkaline Phosphatase, tăng creatinine, tăng tiểu cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng AST (SGOT)

Trẻ em: (hỗn dịch)

Không có trường hợp tử vong, tác dụng phụ đe dọa tính mạng hoặc thương tật vĩnh viễn ở bất kỳ bệnh nhân trong nghiên cứu

Thường gặp: $ADR \geq 1/100$

Tiêu chảy, nôn mửa, đau bụng, phân lỏng

Ít gặp: $1/1000 < ADR < 1/100$

Kích động, chán ăn, mất nước, viêm da, chóng mặt, rối loạn tiêu hóa, sốt, đau đầu, đái ra máu, tăng động, mất ngủ, cáu gắt, buồn nôn, ngứa, phát ban, rùng mình, mề đay.

- Các chỉ số thay đổi khi sử dụng ceftibuten

Thường gặp: $\geq 1/100$: Tăng bạch cầu ái toan, tăng BUN, giảm hemoglobin, tăng tiểu cầu.

Ít gặp: $1/1000 < ADR < 1/100$: Tăng ALT (SGPT), tăng AST (SGOT), tăng Alk Phosphat, tăng tiểu cầu, tăng bilirubin, tăng creatinin.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

- Quá liều cephalosporin có thể kích thích não dẫn đến co giật

Xử trí: Thẩm tách máu có thể loại bỏ khoảng 65% lượng ceftibuten trong huyết tương. Chưa có nghiên cứu loại bỏ ceftibuten bằng thẩm phân phúc mạc

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: J01DD14

Nhóm thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3.

Ceftibuten là kháng sinh bán tổng hợp đường uống. Ceftibuten có tác dụng diệt khuẩn bằng cách gắn vào protein mục tiêu thiết yếu của thành tế bào vi khuẩn. Sự gắn kết này dẫn đến ức chế tổng hợp thành tế bào.

Ceftibuten ổn định khi có sự xuất hiện của hầu hết các beta-lactamase qua trung gian plasmid, nhưng nó không ổn định khi có cephalosporinase qua trung gian nhiễm sắc thể được sản xuất trong các sinh vật như *Bacteroides*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella* và *Serratia*. Giống như các tác nhân beta lactam khác không nên sử dụng ceftibuten chống lại các chủng kháng beta-lactam do các cơ chế chung như tính thấm hoặc thay đổi protein gắn với penicillin như *S.pneumoniae* kháng penicillin

Ceftibuten đã được chứng minh chống lại hầu hết các chủng của các vi sinh vật (*H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*) cả *invitro* và trong lâm sàng.

TÍNH CHẤT DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Ceftibuten được hấp thu nhanh sau khi uống. Nồng độ trong huyết tương sau khi sử dụng liều duy nhất 9 mg/kg cho 32 bệnh nhi lúc đói (6 tháng đến 12 tuổi) được thể hiện trong bảng.

Thông số	Nồng độ trung bình trong huyết tương (µg/ml ceftibuten sau 1 liều 9mg/kg) và các thông số dược động học (± 1SD)
1,0 giờ	9,3 (6,3)
1,5 giờ	8,6 (4,4)
2,0 giờ	11,2 (4,6)
3,0 giờ	9,0 (3,4)
4,0 giờ	6,6 (3,1)
6,0 giờ	3,8 (2,5)
8,0 giờ	1,6 (1,3)
12,0 giờ	0,5 (0,4)
C max , µg / mL	13,4 (4,9)
T max , h	2,0 (1,0)
AUC, µg · h / mL	56,0 (16,9)
T½, h	2,0 (0,6)
Độ thanh thải cơ thể (Cl / F) mL / phút / kg	2,9 (0,7)

Phân bố:

Viên nang: Thể tích phân bố biểu kiến trung bình (V/F) của ceftibuten ở 6 người trưởng thành là 0,21 L/kg (±1 SD=0,03 L/kg)

Hỗn dịch: Thể tích phân bố biểu kiến trung bình (V/) của ceftibuten ở 32 bệnh nhân nhi lúc đói là 0,5 L/kg (± 1SD =0,2 L/kg)

Ceftibuten liên kết với 65% protein huyết tương. Liên kết protein độc lập với nồng độ ceftibuten huyết tương.

Phân bố trong các mô tế bào.

-Dịch tiết phế quản

Trong một nghiên cứu trên 15 người lớn sử dụng liều đơn ceftibuten 400 mg và có lịch nội soi phế quản, nồng độ trung bình trong dịch biểu mô và niêm mạc phế quản tương ứng là 15% và 37% so với nồng độ trong huyết tương.

-Trong đờm

Nồng độ ceftibuten trong đờm trung bình xấp xỉ 7% nồng độ ceftibuten trong huyết tương. Trong một nghiên cứu trên 24 người lớn được sử dụng ceftibuten 200 mg hai lần mỗi ngày hoặc 400 mg 1 lần mỗi ngày, C_{max} trung bình trong đờm (1,5 µg /mL) đạt được sau khi uống 2 giờ và C_{max} trung bình trong huyết tương (17 µg /mL) đạt được sau khi uống 2 giờ

-Dịch tai giữa (MEF)

Trong một nghiên cứu trên 12 bệnh nhi được dùng ceftibuten liều 9 mg /kg, diện tích dưới đường cong trong MEF (AUC) trung bình khoảng 70% AUC huyết tương. Trong cùng một nghiên cứu, giá trị C_{max} trong MEF là $14,3 \pm 2,7$ µg /mL đạt được sau khi uống 4 giờ và $14,5 \pm 3,7$ µg /mL trong huyết tương 2 giờ sau khi uống.

-Trong amidan

Dữ liệu về sự phân bố của ceftibuten vào mô amidan chưa có.

-Dịch não tủy

Dữ liệu về sự phân bố của ceftibuten vào dịch não tủy chưa có.

Ảnh hưởng của thức ăn đối với sự hấp thụ

Thức ăn ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ceftibuten.

Ảnh hưởng của thức ăn lên sinh khả dụng của Viên nang Ceftibuten đã được đánh giá ở 26 người tình nguyện là nam giới trưởng thành khỏe mạnh, uống 400 mg Viên nang Ceftibuten trước khi ăn sáng hoặc ngay sau khi ăn sáng. Kết quả cho thấy thức ăn làm chậm C_{max} đi 1,75 giờ, làm giảm C_{max} xuống 18%, và giảm 8% mức độ hấp thụ (AUC).

Chuyển hóa và thải trừ: Một nghiên cứu với ceftibuten được đánh dấu phóng xạ cho 6 tình nguyện viên nam trưởng thành đã chứng minh rằng cis-ceftibuten là thành phần chiếm ưu thế trong cả huyết tương và nước tiểu. Khoảng 10% của ceftibuten được chuyển đổi sang tran-isomer. Tran-isomer có khả năng kháng khuẩn bằng 1/8 cis-isomer

Ceftibuten được bài tiết qua nước tiểu, 95% phóng xạ đã được tìm thấy trong nước tiểu hoặc phân. Trong 6 tình nguyện viên nam trưởng thành và khỏe mạnh, khoảng 56% liều dùng đã được thải trừ qua nước tiểu và 39% trong phân trong vòng 24 giờ. Thuốc chủ yếu được bài tiết qua nước thận do đó bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận hoặc chạy thận nhân tạo cần được điều chỉnh liều.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Dược động học của ceftibuten đã được nghiên cứu ở người cao tuổi (65 tuổi trở lên). Mỗi tình nguyện viên được uống ceftibuten viên nang 200 mg x 2 lần/ngày trong 3,5 ngày. C_{max} trung bình

là 17,5 (3,7) $\mu\text{g/ml}$ sau 3,5 ngày dùng thuốc so với 12,9 (2,1) $\mu\text{g/ml}$ sau liều đầu tiên. Tích lũy ceftibuten trong huyết tương là khoảng 40% ở trạng thái ổn định. Chưa có thông tin về chức năng thận ở những người này, do đó kết quả của nghiên cứu chưa có ý nghĩa lâm sàng ở người cao tuổi. Có thể cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của ceftibuten đã được nghiên cứu ở người trưởng thành bị suy thận. Thời gian bán thải trong huyết tương của ceftibuten tăng lên và độ thanh thải toàn phần (CI / F) giảm tương ứng với mức độ suy thận. Ở 6 bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin từ 30 đến 49 mL / phút), thời gian bán thải trong huyết tương của ceftibuten tăng lên 7,1 giờ và CI / F giảm xuống 30 mL / phút. Ở 6 bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 5 đến 29 mL / phút), thời gian bán thải tăng lên 13,4 giờ và CI / F giảm xuống 16 mL / phút. Ở 6 bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <5 mL / phút), thời gian bán thải tăng lên 22,3 giờ và CI / F giảm xuống 11 mL / phút (thay đổi từ 7 đến 8 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh). Thẩm phân máu loại bỏ 65% lượng thuốc khỏi máu trong 2 đến 4 giờ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ nhựa HPDE có vạch 60 ml chứa 24 g bột thuốc để pha 60 ml hỗn dịch uống, kèm dụng cụ chia liều, tờ hướng dẫn sử dụng

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, thoáng mát, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.

HẠN SỬ DỤNG:

Bột pha hỗn dịch: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hỗn dịch sau hoàn nguyên: 14 ngày khi được bảo quản trong tủ lạnh từ 2 - 8 °C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

Cơ sở sản xuất

Công ty Cổ phần liên doanh dược phẩm Éloge France Việt Nam

Địa chỉ: Số 04, đường Tú Mỡ, Khu phát triển – Khu Công nghiệp Quế Võ, phường Phương Liễu,
thị xã Quế Võ, tỉnh Bắc Ninh

Điện thoại: 0222.3617.888

Fax : 0222.3617.789