

MV - 31690 BS₃
280 / 0161

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
27 -03- 2019
Lần đầu:...../...../.....

MẪU NHÃN DÁN TRÊN LỌ 100 ml
DOPHASIDIC

Rx

Thuốc bán theo đơn

Dophasidic

Acid Nalidixic 6g/100ml

WHO - GMP

Hỗn dịch uống

100 ml

ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

THÀNH PHẦN: Mỗi lọ chứa:

Acid Nalidixic..... 6,00 g

Tá dược vừa đủ..... 100 ml

CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG, CÁCH DÙNG, TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:

Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

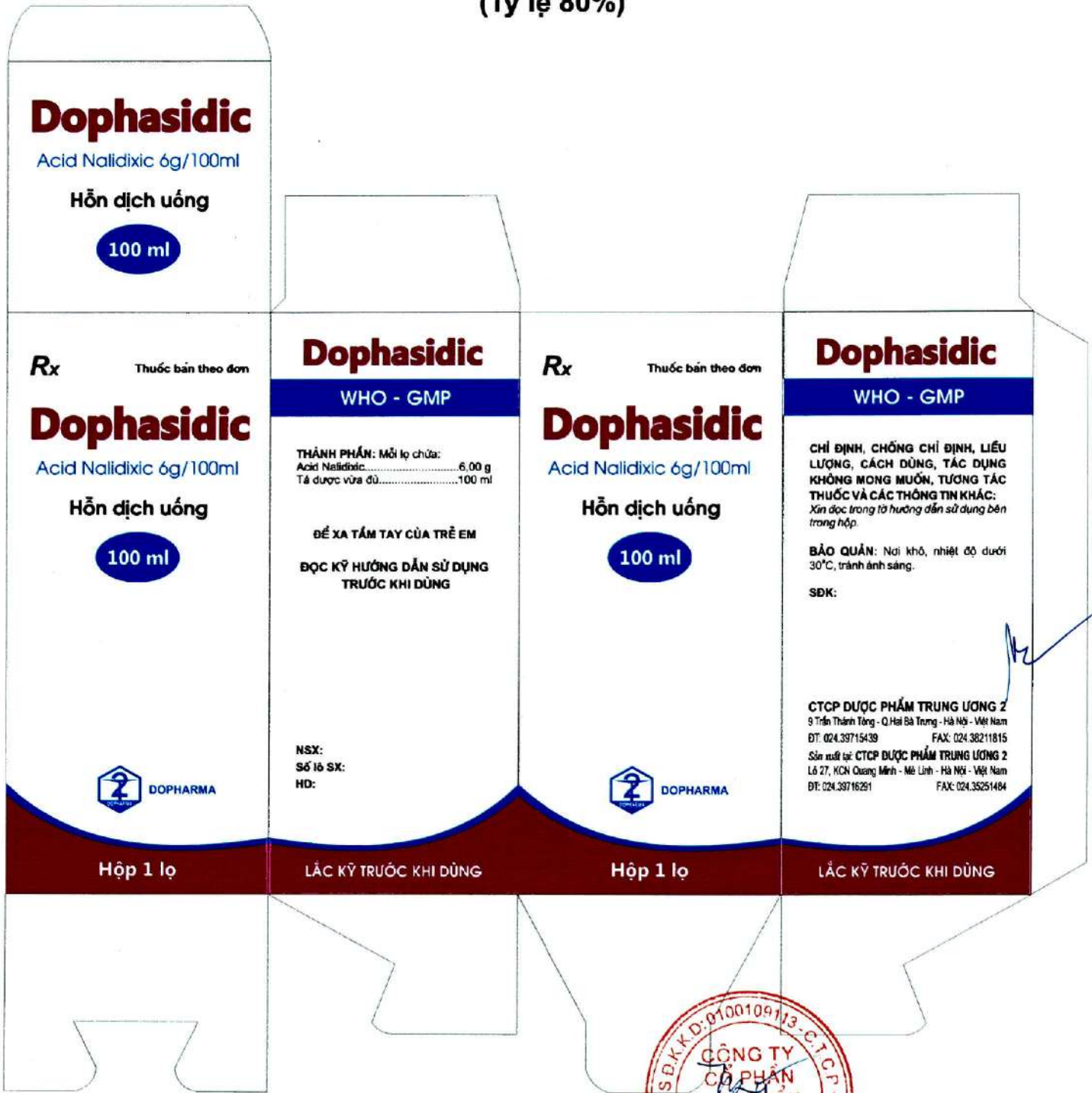
SĐK:

CTCP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2
9 Trần Thánh Tông - Q. Hai Bà Trưng - Hà Nội - Việt Nam
ĐT: 024.39715439 FAX: 024.38211815
Sân xuất tại: CTCP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2
Lô 27, KCN Quang Minh - Mê Linh - Hà Nội - Việt Nam
ĐT: 024.39716291 FAX: 024.35251484

NSX: Số lô SX: Số HD:



MẪU HỘP 1 LỌ 100 ml
(Tỷ lệ 80%)



MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC (MẶT TRƯỚC)

PHẦN THÔNG TIN DÀNH CHO BỆNH NHÂN

Dophasidic

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

ĐỂ XA TẤM TAY CỦA TRẺ EM.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

THUỐC CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SỸ.

THÀNH PHẦN CẤU TẠO CỦA THUỐC: Mỗi lọ DOPHASIDIC 100 ml chứa:

Hoạt chất: Acid nalidixic.....6,00 g
Tá dược: Methyl paraben, propyl paraben, propylen glycol, gôm xanthan, natri carboxymethylcellulose, đường trắng, ethanol 96%, natri saccharin, polysorbat 20, simethicon emulsion, hương phức bản từ, nước tinh khiết..... vừa đủ 100 ml

MÔ TẢ SẢN PHẨM: Hỗn dịch màu trắng, vị ngọt, thơm mùi phức bản từ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ 100ml hỗn dịch.

THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ?

Nhiễm khuẩn Gram (-) đường ruột chưa có biến chứng gây bởi các chủng chính *E. coli*, *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., trừ *Pseudomonas*.

Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có acid nalidixic liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục Các tình trạng cần thận trọng khi dùng thuốc) và nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng Dophasidic cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.

NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG?

- Cách dùng: dùng đường uống, trước hoặc sau ăn, tốt nhất là cách 1 giờ trước bữa ăn; lắc kỹ trước khi dùng, không dùng cùng các thuốc antacid.

- Liều thường dùng:

• Người lớn: Mỗi lần uống 1 g (tương ứng khoảng 17 ml hỗn dịch), uống 4 lần/ngày cách đều nhau trong ít nhất 7 ngày. Nếu điều trị kéo dài 14 ngày, liều giảm một nửa còn 0,5 g/lần (tương ứng khoảng 8,5 ml hỗn dịch), ngày uống 4 lần cách đều nhau. Mặc dù tác dụng kháng khuẩn của acid nalidixic không bị ảnh hưởng bởi pH nước tiểu, sử dụng đồng thời với natri bicarbonat hoặc natri citrat có thể làm tăng nồng độ của thuốc có hoạt tính trong nước tiểu. Vì vậy, khi phối hợp acid nalidixic và natri citrat, liều dùng cho người lớn là 680 mg/lần (tương ứng với khoảng 11 ml hỗn dịch), uống 3 lần/ngày, trong 3 ngày.

• Trẻ em từ 3 tháng tuổi đến 12 tuổi: Dùng liều 55-60 mg/kg/ngày (tương ứng khoảng 1 ml hỗn dịch/kg/ngày), chia làm 4 lần cách đều nhau. Nếu cần điều trị kéo dài, liều giảm còn 30-33 mg/kg/ngày (tương ứng khoảng 0,5 ml hỗn dịch/kg/ngày), chia làm 4 lần. Thời gian điều trị ít nhất 7 ngày, có thể kéo dài điều trị 14 ngày.

• Đối với bệnh nhân suy thận: Tính liều phù hợp cho hệ số thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút (creatinin huyết thanh trên 360 µmol/lít), dưới ngưỡng này liều giảm còn một nửa so với liều bình thường.

Thuốc để bị kháng, cần thay thuốc nếu thuốc không có tác dụng trên nước tiểu bệnh nhân sau 48 giờ thông qua nuôi cấy vi khuẩn và phép thử nhạy cảm vi khuẩn.

Thử máu, chức năng gan, chức năng thận định kỳ nếu điều trị thuốc liên tục trên 2 tuần.

KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY?

- Bệnh nhân suy thận nặng.

- Mẫn cảm với acid nalidixic hay các thuốc nhóm quinolon.

- Bệnh nhân bị thiếu hụt enzym Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), có tiền sử đồng kính, rối loạn thần kinh trung ương, co giật, tắc nghẽn mạch máu não.

- Trẻ em dưới 3 tháng tuổi.

- Bệnh nhân đang điều trị bằng hóa trị liệu ung thư tủy sống như melphalan, vì nó có thể gây ra viêm loét ruột chảy máu, hoại tử ruột.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Không có tỷ lệ chính xác về các phản ứng có hại của thuốc dựa trên những thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, acid nalidixic thường dung nạp tốt và phản ứng có hại thường nhẹ.

- Thường gặp: ADR > 1/100:

Toàn thân: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Mắt: Nhìn mờ, nhìn đôi, nhìn màu không chuẩn.

Da: Phản ứng ngộ độc ánh sáng với các mụn nước trong trường hợp phơi nắng khi điều trị hoặc sau điều trị.

- Ít gặp: 1/1000 < ADR < 1/100:

Thần kinh trung ương: Tăng áp lực nội sọ, đặc biệt ở trẻ nhỏ.

Da: Mấy da, ngứa, căn quang.

- Hiếm gặp: ADR < 1/1000:

Thần kinh trung ương: Lú lẫn, ảo giác, ác mộng.

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu do thiếu enzym G6PD.

Khác: Phù mạch, đau khớp.

Xử trí ADR: Ngưng dùng thuốc nếu người bệnh có biểu hiện dị ứng, lo lắng, ảo giác, co giật. Dùng adrenalin, glucocorticoid, thở oxy khi người bệnh mẫn cảm với thuốc.

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

NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY?

- Khi dùng cùng chất chống đông warfarin và dẫn chất cần theo dõi thời gian đông máu.

- Giải phóng glucose trong nước tiểu vì khi dùng acid nalidixic và sự có mặt của glucose liên hợp. Gây màu nước tiểu của 17-ceto-steroid và acid vanilylmandilic.

- Acid nalidixic làm tăng nồng độ theophyllin, caffeine, cyclosporin do làm giảm thanh thải caffeine và kéo dài thời gian bán thải của nó, khi dùng đồng thời.

- Các thuốc antacid chứa Magnesi, Calci, Nhôm, Sắt sulfat và các Cation hóa trị 2 và hóa trị 3 như Đồng, Sắt, Kẽm, các multivitamin chứa các chất này nên dùng 2 giờ trước hoặc sau khi uống chế phẩm này.

- Probenecid làm giảm bài tiết thuốc qua nước tiểu, do đó làm giảm hiệu quả điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu của thuốc, đồng thời gây tăng tác dụng phụ toàn thân.

- Acid nalidixic có tính kháng chéo với các dẫn xuất quinolon như oxolinic acid và cinoxacin.

- Acid nalidixic là kháng sinh có thể bị hạn chế tác dụng nếu dùng phối hợp với các kháng sinh nhóm kim khuẩn như tetracyclin, chloramphenicol, nitrofurantoin.

- Acid nalidixic làm thay đổi điện tâm đồ (Kéo dài khoảng QTc).

- Không dùng thuốc cho bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp như quinidin, procainamid, amioaron, sotalol.

CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC?

Nếu quên uống một liều thuốc thì hãy uống ngay một liều khi nhớ ra. Tuy nhiên, nếu thời điểm bạn nhớ ra gần với thời điểm uống liều tiếp theo, bạn hãy bỏ qua liều đã quên và dùng liều tiếp theo. Không nên dùng liều gấp đôi.

CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO?

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU?

Có thể gặp các triệu chứng nôn mửa, ỉa chảy, tán huyết, động kinh, tăng áp lực nội sọ, ngù lỵ, rối loạn tâm thần.

CẦN LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO?

Rửa dạ dày nếu có thể, ủ ấm, quạt thông thoáng. Nếu thuốc đã được hấp thu, nên truyền dịch và dùng biện pháp hỗ trợ, cho thở oxy và hô hấp nhân tạo. Trong trường hợp co giật, tiêm ven Diazepam.

NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY?

a. Các tình trạng cần thận trọng khi dùng thuốc

- Tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hay các nguồn chứa tia tử ngoại.

- Bệnh nhân mẫn cảm khô đông, tỷ lệ liên kết huyết tương của acid nalidixic cao.

- Đặc biệt bệnh nhân bị suy gan, suy thận nặng (có độ thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút) cần phải giám sát.

- Khi dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi, phụ nữ có thai hoặc phụ nữ đang cho con bú cần cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ tiềm năng vì acid nalidixic và các thuốc liên quan gây quái thai các khớp mang trong lòng cơ thể ở động vật chưa trưởng thành. Cần ngừng thuốc khi xuất hiện các triệu chứng đau các khớp, đau dây thần kinh ngoại biên.

- Cần theo dõi công thức máu, chức năng gan, chức năng thận định kỳ, nhất là ở bệnh nhân tắc nghẽn mạch máu não, động kinh, bệnh gan, nếu điều trị thuốc liên tục trên 2 tuần.

- Nếu điều trị tiêu chảy bằng acid nalidixic mà tác nhân gây bệnh là *Clostridium difficile*, có thể gây ỉa chảy vừa đến viêm ruột giả mạc nặng. Vì *Clostridium difficile* sinh ra 2 độc tố A và B, 2 độc tố này góp phần gây ỉa chảy. Trong trường hợp này cần bù dịch, điện giải, bổ sung protein và chọn phương pháp điều trị thay thế.

- Các phản ứng có hại nghiêm trọng có thể xảy ra không hồi phục và gây tàn tật, bao gồm viêm gan, đứt gân, bệnh lý thần kinh ngoại biên và các tác dụng bất lợi trên thần kinh trung ương.

- Các kháng sinh nhóm fluoroquinolon có liên quan đến các phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng gây tàn tật và không hồi phục trên các hệ cơ quan khác nhau của cơ thể. Các phản ứng này có thể xuất hiện đồng thời trên cùng bệnh nhân. Các phản ứng có hại thường được ghi nhận gồm viêm gân, đứt gân, đau khớp, đau cơ, bệnh lý thần kinh ngoại vi và các tác dụng bất lợi trên hệ thống thần kinh trung ương (ảo giác, lo âu, trầm cảm, mất ngủ, đau đầu nặng và lú lẫn). Các phản ứng này có thể xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc. Bệnh nhân ở bất kỳ tuổi nào hoặc không có yếu tố nguy cơ tồn tại từ trước đều có thể gặp những phản ứng có hại trên.

- Ngưng sử dụng thuốc ngay khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của bất kỳ phản ứng có hại nghiêm trọng nào. Thêm vào đó, tránh sử dụng thuốc cho các bệnh nhân đã từng gặp các phản ứng nghiêm trọng liên quan đến fluoroquinolon.

b. Trường hợp có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai: Acid nalidixic đi qua được hàng rào nhau thai. Ở động vật thí nghiệm cho thấy có hiện tượng thoái hóa sụn ở động vật chưa trưởng thành. Trên người chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm tra chặt chẽ. Vì vậy, không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai; nếu cần thiết dùng thuốc, chỉ dùng khi bác sĩ chỉ định đã cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú: Acid nalidixic bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Đã có báo cáo về một trẻ bú sữa mẹ bị thiếu máu tan máu (mà không có bằng chứng gây thiếu hụt enzym G6PD) trong thời gian bà mẹ có uống thuốc acid nalidixic. Tuy vậy, hầu hết các trường hợp không có hiện tượng gì xảy ra nên thuốc vẫn có thể dùng trong thời kỳ cho con bú, dùng khi bác sĩ chỉ định đã cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ.

c. Tác dụng với khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Acid nalidixic kích thích thần kinh trung ương gây mờ mắt chóng mặt, nhiễm độc quang hóa, khi bệnh nhân dùng thuốc tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, run tay, ảo giác. Vì vậy không lái xe hay vận hành máy móc trong thời gian dùng thuốc.

KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SỸ, DƯỢC SỸ?

Trong trường hợp bạn dùng quá liều khuyến cáo hoặc có quá liều xảy ra, hãy hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

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

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng quá thời hạn ghi trên bao bì.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC:

1.1 Đặc tính dược lực học

- Nhóm dược lý: Thuốc chống nhiễm khuẩn.

- Mã ATC: J01MB02.

Acid nalidixic là kháng sinh tổng hợp nhóm Quinolon có phổ kháng khuẩn rộng, chủ yếu có hoạt tính đối với các chủng vi khuẩn Gram âm như *Klebsiella*, *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, *Providencia rettgeri*.

• Tính kháng thuốc:

- *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus* là hai vi khuẩn Gram dương (*Enterococcus* và *Staphylococcus*) không nhạy cảm với acid nalidixic.

- Các cầu khuẩn đường ruột *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus* là nguyên nhân chủ yếu gây viêm đường tiết niệu và kháng lại acid nalidixic.

Vì kháng kháng thuốc xảy ra nhanh chóng khi trong vòng vài ngày đầu điều trị, nhưng không lan truyền hay qua trung gian R-plasmid. Kháng chéo xảy ra đối với acid oxolinic và cinoxacin.

MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC (MẶT SAU)

- Các trực khuẩn kỵ và thường kháng chloramphenicol/sulfamethoxazol/ampicilin vẫn nhạy cảm với acid nalidixic.

- Acid nalidixic không ảnh hưởng đến vi khuẩn kỵ khí đường ruột, đây là điều quan trọng để giữ cân bằng sinh thái vi khuẩn đường ruột.

Để giảm tính kháng thuốc, khuyến cáo nên dùng thuốc để điều trị hay phòng nhiễm khuẩn sau khi có thông tin nuôi cấy vi khuẩn hay có nghi ngờ cao.

Phần lớn các nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp và mạn tính do vi khuẩn đường ruột Gram âm. Vì vậy, acid nalidixic thường dùng để điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu.

Cơ chế hoạt tính kháng sinh diệt khuẩn của acid nalidixic là ức chế hoạt tính enzym ADN gyrase (topoisomerase) trong quá trình sao chép ADN ở giai đoạn cuối của vi khuẩn.

1.2 Đặc tính dược động học

- Hấp thu:

Hấp thu nhanh gần như hoàn toàn qua đường uống, nồng độ cực đại acid nalidixic đạt được 20-40 µg/ml sau 2 giờ, sau khi uống 1-2 giờ liều 1 g acid nalidixic.

- Phân bố:

Acid nalidixic chuyển hóa một phần thành acid hydroxynalidixic, có tác dụng kháng khuẩn giống acid nalidixic và ứng với khoảng 30% tác dụng của thuốc ở trong máu. Khoảng 93% acid nalidixic và 63% acid hydroxynalidixic liên kết với protein huyết tương.

- Chuyển hóa:

Thuốc được chuyển hóa ở gan, acid nalidixic chuyển hóa một phần thành acid hydroxynalidixic. Cả acid nalidixic và acid hydroxynalidixic chuyển hóa nhanh thành dẫn chất glucuronid và dicarboxylic không có hoạt tính. Chất chuyển hóa không hoạt tính chính là acid 7-carboxynalidixic thường chỉ phát hiện được ở trong nước tiểu.

- Thải trừ:

Nửa đời huyết tương khoảng 1-2,5 giờ.

Acid nalidixic và các chất chuyển hóa được đào thải nhanh qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Trên 80% thuốc đào thải qua nước tiểu là những chất chuyển hóa không có tác dụng, nhưng nồng độ trong nước tiểu của thuốc không biến đổi và của chất chuyển hóa có tác dụng ở khoảng từ 150 - 200 µg/ml, đạt được sau khi uống 3-4 giờ với liều 1 g (hầu hết các vi khuẩn nhạy cảm bị ức chế ở nồng độ ≤ 16 µg/ml). Acid hydroxynalidixic chiếm khoảng 80 - 85% tác dụng trong nước tiểu.

Probenecid làm giảm bài tiết thuốc qua nước tiểu.

Acid nalidixic qua nhau thai và vào sữa mẹ rất ít (ở dạng vết). Khoảng 4% liều đào thải qua phân.

2. CHỈ ĐỊNH:

Nhiễm khuẩn Gr (-) đường niệu dưới chưa có biến chứng gây bởi các chủng chính *E. coli*, *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., trừ *Pseudomonas*.

Để giảm tính kháng thuốc, nên tính tình nhạy cảm của thuốc trước và trong khi điều trị để cân nhắc dùng thuốc và điều chỉnh liều. Trong trường hợp chưa có dữ liệu, có thể dựa vào dịch tế học địa phương và các mẫu vi khuẩn nhạy cảm để lựa chọn điều trị.

Do kháng sinh fluoroquinolon, trong đó có acid nalidixic liên quan đến phản ứng có hại nghiêm trọng (xem mục CẢNH BÁO CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC) và nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp ở một số bệnh nhân có thể tự khỏi, chỉ nên sử dụng Dophase cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị khác thay thế.

3. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

- Cách dùng: dùng đường uống, trước hoặc sau ăn, tốt nhất là cách 1 giờ trước bữa ăn; lắc kỹ trước khi dùng, không dùng cùng các thuốc antacid.

- Liều thường dùng:

• **Người lớn:** Mỗi lần uống 1 g (tương ứng khoảng 17 ml hỗn dịch), uống 4 lần/ngày cách đều nhau trong ít nhất 7 ngày. Nếu điều trị kéo dài 14 ngày, liều giảm một nửa còn 0,5 g/lần (tương ứng khoảng 8,5 ml hỗn dịch), ngày uống 4 lần cách đều nhau.

Mức độ tác dụng kháng khuẩn của acid nalidixic không bị ảnh hưởng bởi pH nước tiểu, sử dụng đồng thời với natri bicarbonat hoặc natri citrat có thể làm tăng nồng độ của thuốc có hoạt tính trong nước tiểu. Vì vậy, khi phối hợp acid nalidixic và natri citrat, liều dùng cho người lớn là 660 mg/lần (tương ứng với khoảng 11 ml hỗn dịch), uống 3 lần/ngày, trong 3 ngày.

• **Trẻ em từ 3 tháng tuổi đến 12 tuổi:** Dùng liều 55-60 mg/kg/ngày (tương ứng khoảng 1 ml hỗn dịch/kg/ngày), chia làm 4 lần cách đều nhau. Nếu cần điều trị kéo dài, liều giảm còn 30-33 mg/kg/ngày (tương ứng khoảng 0,5 ml hỗn dịch/kg/ngày), chia làm 4 lần. Thời gian điều trị ít nhất 7 ngày, có thể kéo dài điều trị 14 ngày.

• **Đối với bệnh nhân suy thận:** Tính liều phù hợp cho hệ số thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút (creatinin huyết thanh trên 360 µmol/lít), dưới ngưỡng này liều giảm còn một nửa so với liều bình thường.

Thuốc dễ bị kháng, cần thay thuốc nếu thuốc không có tác dụng trên nước tiểu bệnh nhân sau 48 giờ thông qua nuôi cấy vi khuẩn và phép thử nhạy cảm vi khuẩn.

Thử máu, chức năng gan, chức năng thận định kỳ nếu điều trị thuốc liên tục trên 2 tuần.

4. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh nhân suy thận nặng.

- Mẫn cảm với acid nalidixic hay các thuốc nhóm quinolon.

- Bệnh nhân bị thiếu hụt enzym Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), có tiền sử động kinh, rối loạn thần kinh trung ương, co giật, tắc nghẽn mạch máu não.

- Trẻ em dưới 3 tháng tuổi.

- Bệnh nhân đang điều trị bằng hóa trị liệu ung thư tùy sống như melphalan, vì nó có thể gây ra viêm loét ruột chảy máu, hoại tử ruột.

5. CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

a. Các tình trạng cần thận trọng khi dùng thuốc

- Tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hay các nguồn chứa tia tử ngoại.

- Bệnh nhân máu khó đông, tỷ lệ liên kết huyết tương của acid nalidixic cao.

- Đặc biệt bệnh nhân bị suy gan, suy thận nặng (có độ thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút) cần phải giảm liều.

- Khi dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi, phụ nữ có thai hoặc phụ nữ đang cho con bú cần cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn vì acid nalidixic và các thuốc liên quan gây thoái hóa các khớp mang trọng lượng cơ thể ở động vật chưa trưởng thành. Cần ngừng thuốc khi xuất hiện các triệu chứng đau các khớp, đau dây thần kinh ngoại biên.

- Cần theo dõi công thức máu, chức năng gan, chức năng thận định kỳ, nhất là ở bệnh nhân tắc nghẽn mạch máu não, động kinh, bệnh gan, nếu điều trị thuốc liên tục trên 2 tuần.

- Nếu điều trị tiêu chảy bằng acid nalidixic mà tác nhân gây bệnh là *Clostridium difficile*, có thể gây ra chảy vừa đến viêm ruột giả mạc nặng. Vì *Clostridium difficile* sinh ra 2 độc tố A và B, 2 độc tố này góp phần gây ra chảy. Trong trường hợp này cần bù dịch, điện giải, bổ sung protein và chọn phương pháp điều trị thay thế.

- Các phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng không hồi phục và gây tàn tật, bao gồm viêm gan, đợt gan, bệnh lý thần kinh ngoại biên và các tác dụng bất lợi trên thần kinh trung ương.

- Các kháng sinh nhóm fluoroquinolon có liên quan đến các phản ứng có hại nghiêm trọng có khả năng gây tàn tật và không hồi phục trên các hệ cơ quan khác nhau của cơ thể. Các phản ứng này có thể xuất hiện đồng thời trên cùng bệnh nhân. Các phản ứng có hại thường được ghi nhận gồm viêm gân, đứt gân, đau khớp, đau cơ, bệnh lý thần kinh ngoại vi và các tác dụng bất lợi trên hệ thống thần kinh trung ương (ảo giác, lo âu, trầm cảm, mất ngủ, đau đầu nặng và lú lẫn). Các phản ứng này có thể xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc. Bệnh nhân ở bất kỳ tuổi nào hoặc không có yếu tố nguy cơ tồn tại từ trước đều có thể gặp những phản ứng có hại trên.

- Ngừng sử dụng thuốc ngay khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của bất kỳ phản ứng có hại nghiêm trọng nào. Thêm vào đó, tránh sử dụng thuốc cho các bệnh nhân đã từng gặp các phản ứng nghiêm trọng liên quan đến fluoroquinolon.

b. Trường hợp có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai: Acid nalidixic đi qua được hàng rào nhau thai. Ở động vật thí nghiệm cho thấy có hiện tượng thoái hóa sụn ở động vật chưa trưởng thành. Trên người chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm tra chặt chẽ. Vì vậy, không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai; nếu cần thiết dùng thuốc, nên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi kê đơn cho phụ nữ có thai.

Thời kỳ cho con bú: Acid nalidixic bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Đã có báo cáo về một trẻ bú sữa mẹ bị thiếu máu tan máu (mà không có bằng chứng thiếu hụt enzym G6PD) trong thời gian bà mẹ có uống thuốc acid nalidixic. Tuy vậy, hầu hết các trường hợp không có hiện tượng gì xảy ra nên thuốc vẫn có thể dùng trong thời kỳ cho con bú, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi kê đơn.

c. Tác dụng với khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Acid nalidixic kích thích thần kinh trung ương gây hoa mắt chóng mặt, nhiễm độc quang hóa, khi bệnh nhân dùng thuốc tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, run tay, ảo giác. Vì vậy không lái xe hay vận hành máy móc trong thời gian dùng thuốc.

6. TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

- Acid nalidixic liên kết protein huyết tương mạnh, nó có khả năng chiếm vị trí liên kết protein huyết tương của các chất chống đông máu coumarin và dẫn xuất, làm tăng coumarin tự do. Khi dùng cùng chất chống đông warfarin và dẫn xuất cần theo dõi thời gian đông máu.

- Giải phóng glucose trong nước tiểu vì khi dùng acid nalidixic và sự có mặt của glucoro liên hợp. Gây màu nước tiểu của 17-ceto-steroid và acid vanilylmandilic.

- Acid nalidixic làm tăng nồng độ theophyllin, caffeine, cyclosporin do làm giảm thanh thải caffeine và kéo dài thời gian bán thải của nó, khi dùng đồng thời.

- Các thuốc antacid chứa Magnesi, Calci, Nhôm, Sắt sulfat và các Cation hóa trị 2 và hóa trị 3 như Đồng, Sắt, Kẽm, các multivitamin chứa các chất này làm giảm hấp thu acid nalidixic, các thuốc chứa các chất này nên dùng 2 giờ trước hoặc sau khi uống chế phẩm này.

- Probenecid làm giảm bài tiết thuốc qua nước tiểu, do đó làm giảm hiệu quả điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu của thuốc, đồng thời gây tăng tác dụng phụ toàn thân.

- Acid nalidixic có tính kháng chéo với các dẫn xuất quinolon như oxolinic acid và cinoxacin.

- Acid nalidixic là kháng sinh có thể bị hạn chế tác dụng nếu dùng phối hợp với các kháng sinh nhóm kim khuẩn như tetracyclin, chloramphenicol, nitrofurantoin. Các chất này đối kháng với acid nalidixic ở nghiên cứu *in-vitro*.

- Acid nalidixic làm thay đổi điện tâm đồ (Kéo dài khoảng QTc).

- Không dùng thuốc cho bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp như quinidin, procainamid, amioaron, sotalol.

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

Không có tỷ lệ chính xác và các phản ứng có hại của thuốc dựa trên những thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, acid nalidixic thường dùng nạp tốt và phản ứng có hại thường gặp.

- **Thường gặp: ADR > 1/100:**

Toàn thân: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Mắt: Nhìn mờ, nhìn đôi, nhìn màu không chuẩn.

Da: Phản ứng ngộ độc ánh sáng với các mụn nước trong trường hợp phơi nắng khi điều trị hoặc sau điều trị.

- **Ít gặp: 1/1000 < ADR < 1/100:**

Thần kinh trung ương: Tăng áp lực nội sọ, đặc biệt ở trẻ nhỏ.

Da: Mày dâm, ngứa,คัน quàng.

- **Nhiễm gặp: ADR < 1/1000:**

Thần kinh trung ương: Lú lẫn, ảo giác, ác mộng.

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu do thiếu enzym G6PD.

Khác: Phù mạch, đau khớp.

Xử trí ADR: Ngừng dùng thuốc nếu người bệnh có biểu hiện dị ứng, lo lắng, ảo giác, co giật. Dùng adrenalin, glucocorticoid, thở oxy khi người bệnh mất cảm với thuốc.

8. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng:

Có thể gặp các triệu chứng nôn mửa, ỉa chảy, tán huyết, động kinh, tăng áp lực nội sọ, ngủ li bì, rối loạn tâm thần.

Hướng dẫn cách xử trí quá liều:

Rửa dạ dày nếu có thể, ủ ấm, quạt thông thoáng. Nếu thuốc đã được hấp thu, nên truyền dịch và dùng biện pháp hỗ trợ, cho thở oxy và hỗ trợ hô hấp nhân tạo. Trong trường hợp co giật, tiêm ven Diazepam.

9. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO:

- Cần ngừng thuốc khi xuất hiện các triệu chứng đau các khớp, đau dây thần kinh ngoại biên.

- Khi độ thanh thải Creatinin dưới 20 ml/phút, cần giảm liều xuống còn 1/2 so với bệnh nhân bình thường.

- Thử máu, chức năng gan, chức năng thận định kỳ nếu điều trị thuốc liên tục trên 2 tuần.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2
9 Trần Thành Tông - Q. Hai Bà Trưng - Hà Nội - Việt Nam
ĐT: 024.39715439 FAX: 024.38211815

Sản xuất tại: **HÀ NỘI**
Là 27 - KCN Quang Minh - Mê Linh - Hà Nội - Việt Nam
ĐT: 024.39716291 FAX: 024.35251484

TUỐC CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Nguyễn Thị Thu Thủy