

129/100
23417

TECHNICAL
SPECIFICATION
DRAWING
JHA2085_v11
18/9/2014





Batch number and expiry date will be printed in manufacturing process

Rx



ZINNAT® TABLETS

Cefuroxim axetil

THUỐC BÁN THEO ĐƠN TRÌNH BÀY

ZINNAT viên 125 mg: Viên nén bao phim, hình thuôn dài, màu trắng đến trắng đục, hai mặt lồi, một mặt có khắc 'GXES5' và một mặt trơn. Mỗi viên chứa 125 mg cefuroxim (dạng cefuroxim axetil).

ZINNAT viên 250 mg: Viên nén bao phim, hình thuôn dài, màu trắng đến trắng đục, hai mặt lồi, một mặt có khắc 'GXES7' và một mặt trơn. Mỗi viên chứa 250 mg cefuroxim (dạng cefuroxim axetil).

ZINNAT viên 500 mg: Viên nén bao phim, hình thuôn dài, màu trắng đến trắng đục, hai mặt lồi, một mặt có khắc 'GXEG2' và một mặt trơn. Mỗi viên chứa 500 mg cefuroxim (dạng cefuroxim axetil).

Tá dược: Cellulose vi tinh thể; Croscarmellose natri tuýp A; Natri Lauryl Sulphat; Dầu thực vật hydrogen hóa (Hydrogenated Vegetable Oil); Silicon Dioxid keo; Hypromellose; Propylen Glycol; Methyl parahydroxybenzoat; Propyl parahydroxybenzoat và Opaspray M-1-7120 J.

Quy cách đóng gói: Hộp 01 vỉ x 10 viên

CHỈ ĐỊNH

ZINNAT là tiền chất dạng uống của cefuroxim, kháng sinh diệt khuẩn nhóm cephalosporin, bền vững với hầu hết beta-lactamase và có hoạt phổ rộng đối với vi khuẩn Gram dương và Gram âm.

Thuốc được chỉ định để điều trị những nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với **ZINNAT** sẽ thay đổi theo địa lý và thời gian và nên tham khảo dữ liệu về tính nhạy cảm của vi khuẩn ở địa phương nếu có (xem phần *Các đặc điểm dược học, Dược lực học*).

Chỉ định gồm:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, ví dụ nhiễm khuẩn tai-mũi-họng như viêm tai giữa, viêm xoang, viêm amidan và viêm họng.
- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới như viêm phổi, viêm phế quản cấp và những đợt kịch phát cấp của viêm phế quản mạn.
- Nhiễm khuẩn niệu - sinh dục như viêm thận-bể thận, viêm bàng quang và viêm niệu đạo.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm như nhọt, bệnh mủ da và chốc lở.
- Bệnh lậu, viêm niệu đạo cấp không biến chứng do lậu cầu và viêm cổ tử cung.

- Điều trị bệnh Lyme ở giai đoạn sớm và phòng ngừa tiếp theo bệnh Lyme giai đoạn muộn ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.

Cefuroxim cũng có ở dạng muối natri (ZINACEF) dùng đường tiêm truyền. Điều này cho phép điều trị tiếp nối với cùng một kháng sinh khi có chỉ định lâm sàng chuyển từ điều trị đường tiêm truyền sang đường uống.

Khi thích hợp, ZINNAT có hiệu quả khi sử dụng tiếp nối sau điều trị khởi đầu bằng ZINACEF (cefuroxim natri) đường tiêm truyền trong điều trị viêm phổi và những đợt kịch phát cấp của viêm phế quản mạn.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Một đợt điều trị thường là bảy ngày (trong phạm vi từ 5 đến 10 ngày).

Nên uống ZINNAT sau khi ăn để đạt được hấp thu tối ưu.

Người lớn

Hầu hết các nhiễm khuẩn	250 mg x 2 lần/ngày
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	125 mg x 2 lần/ngày
Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới nhẹ đến vừa như viêm phế quản	250 mg x 2 lần/ngày
Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới nặng hơn hoặc nghi ngờ viêm phổi	500 mg x 2 lần/ngày
Viêm thận-bể thận	250 mg x 2 lần/ngày
Lậu không biến chứng	Liều duy nhất 1 g
Bệnh Lyme ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi	500 mg x 2 lần/ngày trong 14 ngày (từ 10 đến 21 ngày)

Điều trị tiếp nối:

Viêm phổi:

1,5 g ZINACEF x 3 hoặc x 2 lần/ngày (tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp) trong 48 đến 72 giờ, tiếp theo dùng ZINNAT (cefuroxim axetil) đường uống 500 mg x 2 lần/ngày trong 7 đến 10 ngày.

Những đợt kịch phát cấp của viêm phế quản mạn:

750 mg ZINACEF x 3 hoặc x 2 lần/ngày (tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp) trong 48 đến 72 giờ, tiếp theo dùng ZINNAT (cefuroxim axetil) đường uống 500 mg x 2 lần/ngày trong 5 đến 10 ngày.

Thời gian điều trị cả đường tiêm truyền và đường uống được xác định bởi mức độ nặng của nhiễm khuẩn và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi:

Hầu hết các nhiễm khuẩn	125 mg (1 viên 125 mg) x 2 lần/ngày, tối
-------------------------	--

	đa tới 250 mg/ngày.
Trẻ em từ hai tuổi trở lên bị viêm tai giữa hoặc khi bị những bệnh nhiễm khuẩn nặng hơn	250 mg (1 viên 250 mg hoặc 2 viên 125 mg) x 2 lần/ngày, tối đa 500 mg/ngày.
Viêm thận-bể thận	250 mg x 2 lần/ngày trong 10-14 ngày

Không nên nghiền nát viên nén ZINNAT và do đó không thích hợp để điều trị những bệnh nhân như trẻ còn nhỏ, những người không thể nuốt được viên thuốc. Có thể cho trẻ uống ZINNAT hỗn dịch.

Không có kinh nghiệm dùng ZINNAT cho trẻ dưới 3 tháng tuổi.

Suy thận

Cefuroxim chủ yếu được thải trừ qua thận. Khuyến cáo giảm liều của cefuroxim để bù lại sự chậm thải trừ ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận rõ rệt (xem bảng dưới đây).

Độ thanh thải Creatinin	T _{1/2} (giờ)	Liều khuyến cáo
≥30 ml/phút	1,4 - 2,4	Không cần thiết điều chỉnh liều chuẩn 125 mg đến 500 mg x 2 lần/ngày
10 - 29 ml/phút	4,6	Liều chuẩn của từng người mỗi 24 giờ
<10 ml/phút	16,8	Liều chuẩn của từng người mỗi 48 giờ
Trong khi thẩm phân máu	2 - 4	Nên dùng thêm một liều chuẩn của từng người ở cuối giai đoạn thẩm phân

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với các kháng sinh nhóm cephalosporin.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn (như sốc phản vệ) với kháng sinh nhóm betalactam (các penicillin, monobactam hay carbapenem).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Cần thận trọng đặc biệt đối với những bệnh nhân có tiền sử phản ứng dị ứng với các penicillin hoặc các beta-lactam khác.

Cũng như những kháng sinh khác, dùng ZINNAT có thể gây phát triển quá mức nấm *Candida*. Sử dụng kéo dài có thể gây phát triển quá mức những vi khuẩn không nhạy cảm khác (ví dụ *Enterococci* và *Clostridium difficile*), khi đó có thể cần ngừng điều trị.

Viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo khi dùng kháng sinh, và có thể với mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Vì vậy điều quan trọng là phải cân nhắc chẩn đoán này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng kháng sinh. Nếu xảy ra tiêu chảy nhiều hoặc kéo dài hoặc bệnh nhân bị đau bụng co thắt, nên ngừng điều trị ngay lập tức và kiểm tra bệnh nhân thêm.

Đã gặp phản ứng Jarisch-Herxheimer sau khi dùng ZINNAT để điều trị bệnh Lyme. Đó là kết quả trực tiếp từ hoạt tính diệt khuẩn của ZINNAT đối với vi khuẩn gây bệnh Lyme, là xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi*. Nên cho bệnh nhân biết rằng phản ứng này là phổ biến do việc điều trị bệnh Lyme bằng kháng sinh và thường tự khỏi.

Trong liệu trình điều trị tiếp nối thời điểm chuyển sang điều trị đường uống được xác định bởi mức độ nặng của nhiễm khuẩn, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và độ nhạy cảm của tác nhân gây bệnh liên quan. Nếu không có cải thiện lâm sàng trong vòng 72 giờ, cần tiếp tục liệu trình điều trị bằng đường tiêm truyền.

Đề nghị tham khảo thông tin kê toa thích hợp của cefuroxim natri trước khi bắt đầu liệu trình điều trị tiếp nối.

TƯƠNG TÁC

Những thuốc làm giảm độ acid của dịch vị có thể làm giảm sinh khả dụng của ZINNAT so với sinh khả dụng khi đói và có chiều hướng làm mất tác dụng hấp thu tăng cường sau bữa ăn.

Tương tự như nhiều kháng sinh khác, ZINNAT có thể ảnh hưởng tới hệ vi khuẩn đường ruột, dẫn đến giảm tái hấp thu oestrogen, và làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống được dùng kết hợp.

Vì kết quả âm tính giả có thể xảy ra khi dùng xét nghiệm ferricyanid, nên sử dụng phương pháp glucose oxidase hay hexokinase để xác định nồng độ glucose huyết/huyết tương ở những bệnh nhân đang dùng ZINNAT. Kháng sinh này không ảnh hưởng đến xét nghiệm định lượng creatinin bằng phương pháp alkaline picrat.

THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ

Không có bằng chứng thực nghiệm về tác dụng bệnh lý phôi hoặc sinh quái thai do ZINNAT gây ra nhưng, cũng như những thuốc khác, nên thận trọng khi sử dụng trong những tháng đầu của thai kỳ. Cefuroxim được tiết vào sữa mẹ, do đó cần thận trọng khi dùng ZINNAT cho những người mẹ đang cho con bú.

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

Vì thuốc có thể gây chóng mặt nên cảnh báo bệnh nhân thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Những tác dụng không mong muốn do ZINNAT nói chung có tính chất nhẹ và thoáng qua. Các phân loại tần suất tác dụng không mong muốn dưới đây là ước tính, do không có sẵn số liệu phù hợp (ví dụ như từ những nghiên cứu có đối chứng với giả dược) để tính tỷ lệ đối với phần lớn tác dụng không mong muốn. Hơn nữa, tỷ lệ tác dụng không mong muốn liên quan đến ZINNAT có thể khác nhau tùy thuộc chỉ định.

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng lớn được dùng để xác định tần suất của tác dụng không mong muốn từ rất phổ biến đến hiếm. Các tần suất áp dụng cho tất cả các tác dụng không mong muốn khác (nghĩa là tác dụng không mong muốn xảy ra dưới 1/1.000) được xác định chủ yếu từ các dữ liệu hậu mãi và nhằm nói đến tỷ lệ được báo cáo hơn là tần suất thực sự. Chưa có sẵn dữ liệu nghiên cứu có đối chứng với giả dược. Khi các tần

suất được tính toán từ dữ liệu nghiên cứu lâm sàng, chúng dựa trên dữ liệu liên quan đến thuốc (nghiên cứu viên đánh giá).

Quy ước dưới đây được sử dụng để phân loại tần suất xuất hiện:

Rất phổ biến:	$\geq 1/10$
Phổ biến:	$\geq 1/100$ đến $< 1/10$
Không phổ biến:	$\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$
Hiếm gặp:	$\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$
Rất hiếm:	$< 1/10.000$

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng:

Phổ biến: Phát triển quá mức nấm *Candida*

Rối loạn hệ máu và bạch huyết:

Phổ biến: Tăng bạch cầu ái toan

Không phổ biến: Xét nghiệm Coombs dương tính, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu (đôi khi giảm nặng)

Rất hiếm: Thiếu máu tan máu

Cephalosporin là một nhóm thuốc dễ được hấp thu trên bề mặt màng tế bào hồng cầu và phản ứng với các kháng thể kháng thuốc tạo ra xét nghiệm Coombs dương tính (có thể ảnh hưởng đến phản ứng máu chéo) và rất hiếm thiếu máu tan máu.

Rối loạn hệ miễn dịch:

Các phản ứng quá mẫn bao gồm:

Không phổ biến: Ban trên da

Hiếm gặp: Mày đay, ngứa

Rất hiếm: Sốt do thuốc, bệnh huyết thanh, phản vệ.

Rối loạn hệ thần kinh:

Phổ biến: Đau đầu, chóng mặt

Rối loạn hệ tiêu hóa:

Phổ biến: Rối loạn tiêu hóa gồm tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng.

Không phổ biến: Nôn

Hiếm: Viêm đại tràng giả mạc (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*)

Rối loạn hệ gan mật:

Phổ biến: Tăng thoái qua các men gan [ALT (SGPT), AST (SGOT), LDH].

Rất hiếm: Vàng da (chủ yếu do ứ mật), viêm gan

Rối loạn da và mô dưới da:

Rất hiếm: Ban đỏ đa hình, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hoại tử ngoại ban)

Xem Rối loạn hệ miễn dịch

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

QUÁ LIỀU

Các dấu hiệu và triệu chứng

Quá liều các cephalosporin có thể gây ra kích thích não dẫn đến co giật.

Điều trị

Nồng độ cefuroxim trong huyết thanh có thể giảm bằng thẩm phân máu hay thẩm phân phúc mạc.

CÁC ĐẶC ĐIỂM DƯỢC HỌC

Dược lực học

Cefuroxim axetil được thủy phân bởi esterase thành cefuroxim, chất kháng khuẩn có hoạt tính. Cefuroxim ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn bằng sự gắn kết với các protein liên kết với penicillin (PBP). Điều này gây gián đoạn sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn (peptidoglycan).

Tỉ lệ kháng thuốc mắc phải phụ thuộc vào địa lý và thời gian và có thể rất cao đối với các loài nhất định. Thông tin về sự kháng thuốc ở địa phương là rất quan trọng, đặc biệt khi điều trị nhiễm khuẩn nghiêm trọng.

Tính nhạy cảm in vitro của các vi khuẩn với Cefuroxim

Dấu (*) biểu thị hiệu quả lâm sàng của cefuroxim axetil đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng.

Những vi khuẩn thường nhạy cảm

Gram dương hiếu khí:

Staphylococcus aureus (nhạy cảm với *methicilin*)*

Tụ cầu không có men coagulase (nhạy cảm với *methicilin*)

*Streptococcus pyogenes**

Liên cầu beta tan máu

Gram âm hiếu khí:

*Haemophilus influenzae** bao gồm các chủng kháng ampicilin

*Haemophilus parainfluenzae**

*Moraxella catarrhalis**

*Neisseria gonorrhoea** bao gồm các chủng sinh và không sinh men penicilinase

Gram dương kỵ khí:

<i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i>
<u>Xoắn khuẩn:</u> <i>Borrelia burgdorferi*</i>
Những vi khuẩn có thể gặp vấn đề về sự kháng thuốc mắc phải
<u>Gram dương hiếu khí:</u> <i>Streptococcus pneumoniae*</i>
<u>Gram âm hiếu khí:</u> <i>Citrobacter spp.</i> không bao gồm <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> không bao gồm <i>E. aerogenes</i> và <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli*</i> <i>Klebsiella spp.</i> bao gồm <i>Klebsiella pneumoniae*</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> không bao gồm <i>P. penneri</i> và <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i>
<u>Gram dương kỵ khí:</u> <i>Clostridium spp.</i> không bao gồm <i>C. difficile</i>
<u>Gram âm kỵ khí:</u> <i>Bacteroides spp.</i> không bao gồm <i>B. fragilis</i> <i>Fusobacterium spp.</i>
Những vi khuẩn vốn đã kháng thuốc
<u>Gram dương hiếu khí:</u> <i>Enterococcus spp.</i> bao gồm <i>E. faecalis</i> và <i>E. faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Gram âm hiếu khí:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i>

<i>Pseudomonas spp.</i> bao gồm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Gram dương kỵ khí:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram âm kỵ khí:</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Khác:</u> Các loài <i>Chlamydia</i> Các loài <i>Mycoplasma</i> Các loài <i>Legionella</i>

Dược động học

Hấp thu

Sau khi uống, ZINNAT được hấp thu chậm từ đường tiêu hóa và bị thủy phân nhanh trong niêm mạc ruột và trong máu để giải phóng cefuroxim vào vòng tuần hoàn.

Hấp thu tối ưu xảy ra khi thuốc được uống ngay sau khi ăn.

Sau khi uống viên nén ZINNAT nồng độ đỉnh trong huyết thanh (2,1 mg/l đối với liều 125 mg, 4,1 mg/l đối với liều 250 mg, 7,0 mg/l đối với liều 500 mg và 13,6 mg/l đối với liều 1 g) xuất hiện khoảng 2 đến 3 giờ sau khi thuốc được uống với thức ăn.

Phân bố

Liên kết protein được ghi nhận khác nhau là từ 33 đến 50 % phụ thuộc vào phương pháp sử dụng.

Chuyển hóa

Cefuroxim không bị chuyển hóa.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết thanh là trong khoảng 1 - 1,5 giờ.

Cefuroxim được thải trừ bằng lọc cầu thận và bài tiết qua ống thận. Sử dụng đồng thời với probenecid làm tăng khoảng 50% diện tích dưới đường cong của nồng độ huyết thanh trung bình theo thời gian.

Suy thận

Dược động học của cefuroxim được nghiên cứu ở những bệnh nhân có mức độ suy thận khác nhau. Thời gian bán thải của cefuroxim tăng lên khi suy giảm chức năng thận, đây là cơ sở để khuyến cáo điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này (xem phần *Liều lượng và cách dùng*). Ở những bệnh nhân đang thẩm phân máu, ít nhất 60% tổng lượng cefuroxim có trong cơ thể khi bắt đầu thẩm phân sẽ bị thải trừ trong suốt giai đoạn thẩm phân kéo dài 4 tiếng. Vì vậy, nên uống thêm một liều đơn cefuroxim sau khi kết thúc thẩm phân máu.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu về độc tính trên động vật chỉ ra rằng cefuroxim axetil có độc tính thấp, không có phát hiện nào đáng kể.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C

ĐỀ XA TÀM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ

SẢN XUẤT BỞI

GLAXO OPERATIONS UK LIMITED

Harmire Road, Barnard Castle, County Durham,

Anh Quốc, DL12 8DT

ZINNAT và ZINACEF là các nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của GlaxoSmithKline group of companies.

Dựa trên GDS25/IP105*. Ra ngày 06 tháng 07 năm 2014.

ZINTAB 1215-05*/060714



TUQ.CỤC TRƯỞNG

P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh