

MẪU ĐĂNG KÝ

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC MEYERCLINDA 300

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

MEYERCLINDA 300

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên chứa:

- Thành phần dược chất:

Clindamycin 300mg

(dưới dạng Clindamycin hydroclorid)

- Thành phần tá dược: Lactose monohydrat 80

mesh, Natri starch glycolat, Colloidal silicon dioxide, Magnesi stearat, Nang gelatin rỗng số 1.

- Thành phần vỏ nang cứng số 1: Gelatin, Titan dioxyd, FD&C Red No.40, FD&C Yellow No.5, FD&C Blue No.1, FD&C Red No.3, Nước tinh khiết.

Dạng bào chế:

Viên nang cứng.

Viên nang cứng số 1, màu hồng/nâu, bên trong chứa bột thuốc màu trắng hoặc gần như trắng.

Chỉ định:

Clindamycin có tác dụng điều trị những nhiễm khuẩn dưới đây do các vi khuẩn kỵ khí nhạy cảm với thuốc hoặc các chủng vi khuẩn ái khí Gram dương nhạy cảm với thuốc như liên cầu (*Streptococci*), tụ cầu (*Staphylococci*), phế cầu (*Pneumococci*) và các chủng *Chlamydia trachomatis* nhạy cảm với thuốc.

a) Các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên bao gồm viêm a-mi-dan, viêm họng, viêm xoang, viêm tai giữa và bệnh tinh hồng nhiệt.

b) Các nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới gồm viêm phế quản, viêm phổi, viêm màng phổi và áp-xe phổi.

c) Các nhiễm khuẩn da và mô mềm bao gồm trứng cá, nhọt, viêm mô tế bào, chốc lở, các áp-xe và nhiễm khuẩn tại vết thương. Với các nhiễm khuẩn da và mô mềm đặc hiệu như viêm quầng và viêm mé móng (panaritium); các trường hợp này đáp ứng tốt khi trị liệu với clindamycin.

d) Các nhiễm khuẩn xương và khớp bao gồm viêm xương tủy và viêm khớp nhiễm khuẩn.

e) Kết hợp với một thuốc kháng sinh phổ vi khuẩn Gram âm ái khí thích hợp để điều trị các nhiễm khuẩn phụ khoa bao gồm viêm nội mạc tử cung, viêm mô tế bào, nhiễm khuẩn âm đạo, áp-xe vòi buồng trứng và viêm vòi trứng. Trong trường hợp viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis*, điều trị

clindamycin đơn thuần được nhận thấy là có hiệu quả diệt được vi sinh vật này.

f) Các nhiễm khuẩn trong ổ bụng gồm viêm phúc mạc và áp-xe trong ổ bụng khi kết hợp với một thuốc kháng sinh phổ vi khuẩn ái khí Gram âm thích hợp.

g) Nhiễm trùng huyết và viêm nội tâm mạc. Hiệu quả của clindamycin đã được ghi nhận trong điều trị một số trường hợp viêm nội tâm mạc cụ thể, khi clindamycin ở nồng độ thích hợp có thể đạt được trong huyết thanh có tác dụng diệt khuẩn *in vitro* đối với vi khuẩn đang gây nhiễm khuẩn.

h) Các nhiễm khuẩn răng miệng như áp-xe quanh răng (áp-xe nha chu) và viêm quanh răng (viêm nha chu).

i) Viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (phân loại trước đây là *Pneumocystis carinii*) trên bệnh nhân AIDS. Ở bệnh nhân không dung nạp với hoặc không đáp ứng đầy đủ với điều trị thông thường, clindamycin có thể sử dụng phối hợp với primaquin.

j) Sốt rét: Đối với chỉ định này, xin tham khảo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh sốt rét mới nhất do Bộ Y tế ban hành.

k) Điều trị dự phòng viêm màng trong tim trên bệnh nhân nhạy cảm/ dị ứng với các kháng sinh penicillin.

Trên *in vitro*, những vi khuẩn nhạy cảm với clindamycin gồm: *B. melaninogenicus*, *B. disiens*, *B. bivius*, *Peptostreptococcus spp.*, *G. vaginalis*, *M. mulieris*, *M. curtisii* và *Mycoplasma hominis*.

Cách dùng, liều dùng:

Liều dùng cho người lớn:

Clindamycin hydroclorid viên nang (đường uống): 300 mg/lần mỗi 6, 8, 12 giờ hoặc 600 mg/lần mỗi 8, 12 giờ. Để tránh khả năng kích ứng thực quản, nên uống viên nang clindamycin hydroclorid với 1 cốc nước đầy.

Liều dùng cho trẻ em:

Viên nang clindamycin hydroclorid (cho trẻ em có thể nuốt thuốc dạng viên nang)

Để tránh khả năng bị kích ứng thực quản, nên uống viên nang clindamycin hydroclorid với 1 cốc nước đầy.

Liều dùng từ 8 đến 25 mg/kg/ngày chia thành 3 hoặc 4 liều bằng nhau. Dạng viên nang có thể không phân liều mg/kg chính xác; vì vậy, có thể cần dùng dạng bào chế khác trong một số trường hợp.

Viên nang clindamycin không phù hợp cho trẻ em chưa có khả năng nuốt trọn viên thuốc.

Liều dùng cho người cao tuổi:

Các nghiên cứu dược động học của clindamycin cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về mặt lâm sàng giữa người trẻ tuổi và người cao tuổi có chức năng gan và chức năng thận (điều chỉnh theo tuổi) bình thường sau khi uống hoặc tiêm. Vì vậy không cần thiết phải điều chỉnh liều ở người cao tuổi có chức năng gan và chức năng thận (điều chỉnh theo tuổi) bình thường (xem Mục *Các đặc tính dược động học*).

Liều dùng cho bệnh nhân suy thận:

Không cần thiết điều chỉnh liều clindamycin ở bệnh nhân suy thận.

Liều dùng cho bệnh nhân suy gan:

Không cần điều chỉnh liều dùng ở bệnh nhân suy gan.

Liều dùng cho những chỉ định đặc biệt:

(a) Nhiễm liên cầu bê-ta tan huyết:

Tuân theo các liều chỉ định ở mục Liều dùng cho người lớn, Liều dùng cho trẻ em. Nên tiếp tục điều trị trong ít nhất 10 ngày.

(b) Viêm cổ tử cung do Chlamydia trachomatis:

Clindamycin hydroclorid uống 600 mg, 3 lần/ngày trong 10 – 14 ngày.

(c) Viêm phổi do Pneumocystis carinii trên bệnh nhân AIDS:

Uống 300 mg clindamycin hydroclorid mỗi 6 giờ, hoặc 600 mg mỗi 8 giờ, trong 21 ngày và primaquin 15 đến 30 mg, 1 lần/ngày, trong 21 ngày.

(f) Điều trị viêm a-mi-dan/ viêm họng cấp do liên cầu:

Viên nang clindamycin hydroclorid liều 300 mg, uống 2 lần/ngày, trong 10 ngày.

(g) Điều trị sốt rét: Với chỉ định này, xin tham khảo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh sốt rét mới nhất do Bộ Y tế ban hành.

(h) Dự phòng viêm nội tâm mạc ở bệnh nhân nhạy cảm với Penicillin:

Clindamycin hydroclorid viên nang (đường uống): Người lớn: 600 mg, 1 giờ trước khi phẫu thuật; trẻ em: 20 mg/kg, 1 giờ trước khi phẫu thuật.

Chống chỉ định:

Chống chỉ định clindamycin ở bệnh nhân trước đây có tiền sử dị ứng với clindamycin hoặc lincomycin hoặc với bất kỳ thành phần nào trong công thức.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm cả những phản ứng da nghiêm trọng như phản ứng do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và những 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) đã được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng clindamycin. Nếu bị phản ứng quá mẫn hoặc phản

ứng da nghiêm trọng, nên ngừng dùng clindamycin và tiến hành điều trị bằng liệu pháp thích hợp (xem Mục *Chống chỉ định* và Mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Viêm đại tràng giả mạc được báo cáo với hầu hết các thuốc kháng sinh bao gồm clindamycin với mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Do vậy, điều quan trọng là cần nhắc chẩn đoán trên các bệnh nhân có các dấu hiệu của tiêu chảy sau khi dùng thuốc kháng sinh.

Điều trị bằng thuốc kháng sinh làm thay đổi hệ sinh vật của đại tràng và có thể tạo cơ hội cho clostridia tăng trưởng vượt mức. Các nghiên cứu cho thấy độc tố tạo ra do *Clostridium difficile* là nguyên nhân đầu tiên gây ra viêm đại tràng do kháng sinh. Sau khi xác định chẩn đoán viêm đại tràng giả mạc ban đầu, cần tiến hành các biện pháp điều trị.

Các trường hợp viêm đại tràng giả mạc nhẹ thường là khi ngưng thuốc. Trong các trường hợp vừa đến nặng, cần cân nhắc việc quản lý bù nước và chất điện giải, bổ sung protein, và điều trị với một kháng sinh có hiệu quả lâm sàng với viêm ruột kết do *Clostridium difficile*.

Tiêu chảy do *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* associated diarrhea-CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng đối với hầu hết các thuốc kháng khuẩn, bao gồm cả clindamycin, và mức độ có thể từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng dẫn đến tử vong. Điều trị bằng các thuốc kháng khuẩn sẽ làm thay đổi quần thể vi sinh tự nhiên của đại tràng dẫn đến 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 độc tố mạnh hơn là nguyên nhân làm tăng tỉ lệ mắc bệnh và tử vong, vì các tình trạng nhiễm khuẩn này có thể khó chữa khi dùng liệu pháp kháng sinh và có thể cần phải cắt bỏ đại tràng. Cần nghĩ đến bệnh CDAD ở tất cả các bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Cần ghi bệnh án cẩn thận vì đã có báo cáo CDAD xảy ra sau hơn 2 tháng kể từ khi điều trị bằng thuốc kháng sinh.

Do clindamycin không khuếch tán nhiều vào dịch não tủy, không nên dùng thuốc để điều trị viêm màng não.

Nếu điều trị kéo dài, nên theo dõi chức năng gan, thận và giám sát công thức máu. Sử dụng clindamycin có thể dẫn đến tình trạng tăng sinh quá mức các sinh vật không nhạy cảm, đặc biệt là nấm men.

Cảnh báo liên quan đến thành phần tá dược:

Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không được dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi liều, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

*** Sử dụng trên phụ nữ có thai**

Các nghiên cứu độc tính lên khả năng sinh sản qua đường uống và tiêm dưới da ở chuột và thỏ không phát hiện bằng chứng nào về suy giảm khả năng sinh sản hoặc gây hại đến thai do clindamycin, ngoại trừ ở các liều lượng gây độc cho mẹ. Nghiên cứu trên khả năng sinh sản của động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được đáp ứng trên người.

Clindamycin qua được nhau thai người. Sau khi dùng đa liều, nồng độ clindamycin trong dịch ối đạt khoảng 30% nồng độ trong máu của mẹ.

Trong các thử nghiệm lâm sàng trên phụ nữ đang mang thai, việc dùng clindamycin theo đường toàn thân trong suốt ba tháng thứ hai và ba tháng cuối của thai kỳ không liên quan đến việc tăng tần suất xuất hiện dị tật bẩm sinh. Chưa có các nghiên cứu phù hợp và được kiểm soát tốt trên phụ nữ mang thai trong suốt ba tháng đầu tiên của thai kỳ.

Chỉ nên dùng clindamycin cho phụ nữ có thai khi thật sự cần thiết.

*** Sử dụng trên phụ nữ cho con bú**

Clindamycin được báo cáo là có bài tiết qua sữa mẹ với nồng độ trong khoảng 0,7 – 3,8 µg/mL. Không nên dùng clindamycin cho phụ nữ đang cho con bú do có thể gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên trẻ sơ sinh.

*** Khả năng sinh sản:**

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột được điều trị bằng clindamycin đường uống không chứng minh được tác dụng trên khả năng sinh sản hoặc khả năng giao phối.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Ảnh hưởng của clindamycin lên khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được đánh giá một cách có hệ thống.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tác dụng đối kháng giữa clindamycin và erythromycin đã được nhận thấy trong nghiên cứu *in vitro*. Do có ý nghĩa đáng kể về lâm sàng, không nên dùng hai thuốc này đồng thời.

Clindamycin được thấy có đặc tính chẹn thần kinh cơ nên có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chẹn thần kinh cơ. Do vậy, cần thận trọng trên các bệnh nhân đang dùng các thuốc này.

Clindamycin được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và một phần bởi CYP3A5 tạo ra chất chuyển hóa chính là clindamycin sulfoxid và một phần nhỏ chất chuyển hóa N-desmethylclindamycin. Vì vậy các chất ức chế CYP3A4 và CYP3A5 có thể làm giảm độ thanh thải clindamycin và các chất cảm ứng các isoenzym này có thể làm tăng độ thanh thải

clindamycin. Cần theo dõi sự giảm hiệu lực thuốc khi có mặt các chất cảm ứng CYP3A4 như là rifampicin.

Các nghiên cứu trên *in vitro* đã chỉ ra clindamycin không ức chế CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 hay CYP2D6 và chỉ ức chế CYP3A4 ở mức độ vừa phải. Vì vậy, không chắc chắn là có tương tác quan trọng trên lâm sàng giữa clindamycin và các thuốc được chuyển hóa bởi các enzym này khi dùng đồng thời.

Các thuốc chống đông kháng vitamin K:

Thời gian đông máu tăng trong các xét nghiệm đông máu (PT/INR) và/ hoặc chảy máu đã được báo cáo ở các bệnh nhân được điều trị bằng clindamycin kết hợp với một thuốc chống đông kháng vitamin K (ví dụ như warfarin, acenocoumarol và fluindion). Vì vậy, tiến hành định kỳ các xét nghiệm đông máu ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chống đông kháng vitamin K.

***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 của thuốc (ADR):

Tất cả các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo phân loại của MedDRA SOC (Medical Dictionary for Regulatory Activities System Organ Class). Trong mỗi mục tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày với tần suất được liệt kê theo thứ tự mức độ nghiêm trọng y tế giảm dần.

Bảng các tác dụng không mong muốn

Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp ≥1/100 đến <1/10	Ít gặp ≥1/1.000 đến <1/100	Hiếm gặp ≥1/10.000 đến <1/1.000	Tần suất chưa biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm đại tràng giả mạc			Viêm đại tràng do <i>Clostridium difficile</i> , nhiễm khuẩn âm đạo
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu ưa eosin			Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu
Rối loạn hệ miễn dịch				Sốc phản vệ* phản ứng dạng phản vệ*, phản ứng phản vệ*, quá mẫn*
Rối loạn hệ thần kinh		Rối loạn vị giác		
Rối loạn tim		Ngưng tim-hô hấp [§]		

Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp ≥1/100 đến <1/10	Ít gặp ≥1/1.000 đến <1/100	Hiếm gặp ≥1/10.000 đến <1/1.000	Tần suất chưa biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có)
Rối loạn mạch máu	Viêm tắc tĩnh mạch†	Giảm huyết áp§		
Rối loạn hệ tiêu hóa	Tiêu chảy	Đau bụng, buồn nôn, nôn mửa		Viêm thực quản*, loét thực quản*
Rối loạn gan mật				Vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	Ban sẩn	Mề đay	Hồng ban đa dạng, ngứa	Hoại tử biểu bì do nhiễm độc (TEN), hội chứng Stevens-Johnson (SJS), phản ứng do thuốc kèm tăng bạch cầu ưa eosin và những triệu chứng toàn thân (DRESS), ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), phù mạch, viêm da tróc vảy, viêm da bong nước, ban dạng sởi
Các rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc		Đau†, áp-xe tại chỗ tiêm†		Khó chịu ở chỗ tiêm†
Kết quả kiểm tra/xét nghiệm	Xét nghiệm chức năng gan bất thường			

*ADR được xác định sau khi thuốc lưu hành

†ADR chỉ áp dụng cho các dạng thuốc tiêm

‡ADR chỉ áp dụng cho các dạng thuốc uống

§Các trường hợp hiếm gặp đã được báo cáo sau khi tiêm qua tĩnh mạch quá nhanh (xem Mục *Cách dùng, liều dùng*).

Báo cáo tác dụng không mong muốn

Việc báo cáo các tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được phê duyệt là rất quan trọng, giúp tiếp tục theo dõi đánh giá lợi ích rủi ro của thuốc. Nhân viên y tế cần báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia).

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

Quá liều và cách xử trí:

Dự kiến là nếu xảy ra quá liều, sẽ quan sát thấy các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, bao gồm đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Thâm tách máu và thâm phân phúc mạc không có hiệu quả trong việc loại bỏ clindamycin trong huyết thanh.

Đặc tính dược lực học:

*Nhóm dược lý:*Thuốc chống nhiễm khuẩn dùng toàn thân, nhóm lincosamid.

Mã ATC: **J01FF01**

Cơ chế tác dụng

Clindamycin là một kháng sinh lincosamid ức chế sự tổng hợp protein vi khuẩn. Thuốc gắn kết với tiểu đơn vị ribosome 50S và tác động lên cả việc tổng hợp ribosome và quá trình dịch mã. Mặc dù clindamycin phosphat bất hoạt trong thử nghiệm *in vitro*, sự thủy phân nhanh chóng trên *in vivo* chuyển đổi hợp chất này thành clindamycin có hoạt tính kháng khuẩn. Ở các liều thường dùng, clindamycin biểu hiện hoạt tính kim khuẩn trên *in vitro*.

Tác dụng dược lực

Hiệu lực của thuốc liên quan đến khoảng thời gian có nồng độ thuốc cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với tác nhân gây bệnh (%T/MIC).

Kháng thuốc

Kháng clindamycin thông thường nhất là do các đột biến ở vị trí gắn kháng sinh của rRNA hoặc methyl hóa các nucleotid cụ thể trong RNA 23S của tiểu đơn vị ribosome 50S. Những đột biến này có thể xác định sự kháng thuốc chéo trên *in vitro* với các macrolid và streptogramins B (kiểu hình MLS_B). Đôi khi kháng thuốc xảy ra do các đột biến thay thế trong protein ribosome. Kháng clindamycin có thể bị cảm ứng bởi các macrolid trong các chủng vi khuẩn phân lập kháng macrolid. Kháng thuốc cảm ứng có thể được chứng minh với một xét nghiệm cấy đĩa (xét nghiệm D-zone) hoặc trong môi trường broth. Các cơ chế xuất hiện kháng thuốc ít gặp hơn liên quan đến sự biến đổi của kháng sinh và hệ thống bơm đẩy thuốc chủ động. Có sự kháng chéo hoàn toàn giữa clindamycin và lincomycin. Cũng như với nhiều kháng sinh khác, tỷ lệ kháng thuốc khác nhau giữa các chủng vi khuẩn và vùng địa lý. Tỷ lệ kháng clindamycin cao hơn trong các chủng staphylococcus kháng methicillin và các chủng pneumococcus kháng penicillin so với các vi sinh vật khác nhạy với những thuốc này.

Hoạt tính kháng khuẩn

Clindamycin được thấy là có tác dụng chống đa số các chủng phân lập của các vi sinh vật sau trong thử nghiệm *in vitro*:

Vi khuẩn hiếu khí

- Vi khuẩn Gram dương

Staphylococcus aureus (các chủng phân lập nhạy với methicillin)

Staphylococci không có men coagulase (các chủng phân lập nhạy với methicillin)

Streptococcus pneumoniae (các chủng phân lập nhạy với penicillin)

Nhóm streptococci beta tan huyết A, B, C và G

Streptococci nhóm viridian

Corynebacterium spp.

- Vi khuẩn Gram âm

Chlamydia trachomatis

- Vi khuẩn kỵ khí

- Vi khuẩn Gram dương

Actinomyces spp.

Clostridium spp. (ngoại trừ *Clostridium difficile*).

Eggerthella (Eubacterium) spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp. (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)

Propionibacterium acnes

- Vi khuẩn Gram âm

Bacteroides spp.

Fusobacterium spp.

Gardnerella vaginalis

Prevotella spp.

- Nấm

Pneumocystis jirovecii

- Động vật nguyên sinh

Toxoplasma gondii

Plasmodium falciparum

Điểm gãy

Tỷ lệ kháng thuốc mắc phải có thể khác nhau giữa các vùng địa lý và theo thời gian đối với một số loài nhất định và nên có thông tin về tình hình kháng thuốc tại địa phương, đặc biệt là khi điều trị nhiễm trùng nặng. Nếu cần, xin tư vấn các chuyên gia khi tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương chưa rõ ràng do chưa chắc chắn về việc sử dụng thuốc điều trị với ít nhất một số loại nhiễm trùng. Đặc biệt là ở các nhiễm trùng nặng hoặc thất bại điều trị, khuyến nghị có chẩn đoán vi sinh với bằng chứng về tác nhân gây bệnh và độ nhạy của tác nhân đó với clindamycin.

Kháng thuốc thường được xác định bởi các tiêu chí diễn giải độ nhạy (các điểm gãy) được Viện tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm (CLSI) hoặc Hội đồng Châu Âu về Xét nghiệm độ nhạy kháng khuẩn (EUCAST) quy định đối với các kháng sinh sử dụng toàn thân.

Các điểm gãy của Viện tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm (CLSI) cho các vi sinh vật liên quan được liệt kê bên dưới.

Bảng 1. Tiêu chí diễn giải độ nhạy của CLSI cho Clindamycin

Tác nhân gây bệnh	Nồng độ ức chế tối thiểu (mcg/mL)			Khuếch tán đĩa (Đường kính vòng vô khuẩn theo mm) ^a		
	S	I	R	S	I	R

<i>Staphylococcus</i> spp.	≤0,5	1-2	≥4	≥21	15-20	≤14
<i>Streptococcus</i> spp.	≤0,25	0,5	≥1	≥19	16-18	≤5
Vi khuẩn kỵ khí ^b	≤2	4	≥8	NA	NA	NA

NA = not applicable (không áp dụng); S = susceptible (nhạy)

I = intermediate (Trung gian); R = resistant (Kháng).

^aĐĩa có chứa 2 microgram clindamycin

^bKhoảng MIC đối với vi khuẩn kỵ khí dựa vào phương pháp pha loãng trên môi trường thạch aga.

Một báo cáo “Nhạy” (S) cho thấy rằng tác nhân gây bệnh có khả năng cao bị ức chế nếu hợp chất kháng khuẩn trong máu đạt đến nồng độ thông thường có thể đạt được. Một báo cáo “Trung gian” (I) cho thấy rằng kết quả cần được cho là không rõ ràng và, nếu vi sinh vật không nhạy hoàn toàn với các thuốc thay thế, có thể sử dụng trên lâm sàng cần lặp lại xét nghiệm. Phân loại này cho thấy khả năng dùng thuốc trên lâm sàng ở các vị trí của cơ thể mà thuốc có thể tập trung về mặt sinh lý hoặc trong trường hợp có thể sử dụng liều cao. Phân loại này cũng cung cấp một vùng đệm ngăn ngừa những yếu tố kỹ thuật nhỏ, không thể kiểm soát được dẫn đến sự không nhất quán lớn trong diễn giải. Báo cáo “Kháng” (R) thể hiện rằng tác nhân gây bệnh ít có khả năng bị ức chế nếu hợp chất kháng khuẩn trong máu đạt đến nồng độ thông thường có thể đạt được; cần chọn liệu pháp khác.

Quy trình chuẩn hóa xét nghiệm độ nhạy yêu cầu sử dụng các biện pháp kiểm soát xét nghiệm để theo dõi và đảm bảo tính đúng và chính xác của vật tư và thuốc thử sử dụng trong xét nghiệm, cũng như kỹ thuật của các cá nhân thực hiện xét nghiệm. Bột clindamycin chuẩn cần cho ra khoảng MIC như trong Bảng 2. Đối với kỹ thuật khuếch tán sử dụng đĩa 2 mcg clindamycin, cần đạt được tiêu chí được cung cấp trong bảng 2.

Bảng 2. Khoảng Kiểm soát chất lượng (QC) được chấp nhận của CLSI đối với Clindamycin được dùng để xác minh kết quả xét nghiệm độ nhạy.

Chủng kiểm chứng	Khoảng nồng độ ức chế tối thiểu (mcg/mL)	Khoảng khuếch tán đĩa (đường kính vòng vô khuẩn theo mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06 – 0,25	NA
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	NA	24 – 30
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03 – 0,12	19 – 25
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,5 – 2 ^a	NA
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	2 – 8 ^a	NA

Chủng kiểm chứng	Khoảng nồng độ ức chế tối thiểu (mcg/mL)	Khoảng khuếch tán đĩa (đường kính vòng vô khuẩn theo mm)
ATCC 29741		
<i>Eggerthella lenta</i> ATCC 43055	0,06 – 0,25 ^a	NA

NA = not applicable (không áp dụng)

ATCC® là một thương hiệu đã đăng ký của Bảo tàng giống chuẩn vi sinh Hoa Kỳ

^a Khoảng MIC đối với vi khuẩn kỵ khí dựa vào phương pháp pha loãng trên môi trường thạch aga.

Các điểm gãy theo Hội đồng Châu Âu về Xét nghiệm độ nhạy kháng khuẩn (EUCAST) được trình bày dưới đây.

Bảng 3. Tiêu chí diễn giải độ nhạy của EUCAST cho Clindamycin

Sinh vật	Điểm gãy MIC (mg/L)		Điểm gãy đường kính vòng vô khuẩn (mm) ^a	
	S ≤	R >	S ≥	R <
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,5	22	19
Nhóm <i>Streptococcus A, B, C</i> và <i>G</i>	0,5	0,5	17	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	19	19
Nhóm <i>Viridans Streptococci</i>	0,5	0,5	19	19
Vi khuẩn Gram dương kỵ khí	4	4	NA	NA
Vi khuẩn Gram âm kỵ khí	4	4	NA	NA
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20	20

^aĐĩa có chứa 2 microgram clindamycin

NA = not applicable (Không áp dụng); S = susceptible (Nhạy)

R = resistant (Kháng).

Khoảng EUCAST QC để xác định MIC và vùng vô khuẩn trên đĩa trong bảng bên dưới.

Bảng 4. Kiểm soát chất lượng (QC) được chấp nhận của EUCAST đối với Clindamycin được dùng để xác minh kết quả xét nghiệm độ nhạy

Chủng kiểm chứng	Khoảng nồng độ ức chế tối thiểu (mcg/mL)	Khoảng khuếch tán đĩa (Đường kính vòng vô khuẩn theo mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06 – 0,25	23 – 29
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03 – 0,125	22 – 28

ATCC® là một thương hiệu đã đăng ký của Bảo tàng giống chuẩn vi sinh Hoa Kỳ.

Đặc tính dược động học:

Sự hấp thu

Các nghiên cứu về nồng độ trong huyết thanh với liều clindamycin hydroclorid 150 mg dùng qua đường uống ở 24 người tình nguyện trưởng thành bình thường cho thấy rằng clindamycin nhanh chóng được hấp thu sau khi dùng qua đường uống. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh là 2,50 mcg/mL đạt được trong 45 phút; các nồng độ trong huyết thanh trung bình là 1,51 mcg/mL ở 3 giờ và 0,70 mcg/mL ở 6 giờ. Sự hấp thu qua đường uống gần như là hoàn toàn (90%), và dùng thuốc đồng thời cùng thức ăn không làm thay đổi đáng kể nồng độ trong huyết thanh; các mức nồng độ trong huyết thanh đồng nhất và có thể dự đoán được theo bệnh nhân và liều dùng. Các nghiên cứu về nồng độ thuốc trong huyết thanh khi dùng nhiều liều clindamycin hydroclorid cho tới 14 ngày cho thấy không có bằng chứng về tích lũy hay thay đổi sự chuyển hóa thuốc. Các liều tối đa lên đến 2 gram clindamycin mỗi ngày trong 14 giờ được dung nạp tốt trên các tình nguyện viên khỏe mạnh, trừ tỷ lệ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa cao hơn ở các liều cao hơn.

Sự phân bố

Nồng độ clindamycin trong huyết thanh tăng một cách tuyến tính khi tăng liều. Nồng độ trong huyết thanh vượt quá nồng độ MIC (nồng độ ức chế tối thiểu) đối với đa số các vi sinh vật mà thuốc có chỉ định trong ít nhất 6 giờ sau khi dùng các liều khuyến cáo. Clindamycin được phân bố khắp trong các dịch của cơ thể và mô (bao gồm cả xương). Không đo được nồng độ clindamycin đáng kể nào trong dịch não tủy, ngay cả khi có sự hiện diện của viêm màng não.

Sự chuyển hóa

Các nghiên cứu *in vitro* ở vi lập thể gan và ruột người cho thấy clindamycin chủ yếu được chuyển hóa bởi Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), với sự đóng góp nhỏ từ CYP3A5 để tạo thành clindamycin sulfoxid và một chất chuyển hóa phụ, N-desmethylclindamycin.

Sự thải trừ

Thời gian bán thải sinh học trung bình là 2,4 giờ. Khoảng 10% chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học được thải trừ qua nước tiểu và 3,6% qua phân; phần còn lại được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt tính.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Thời gian bán thải của clindamycin trong huyết thanh tăng nhẹ ở bệnh nhân bị giảm chức năng thận nặng. Thâm tách máu và thâm phân phúc mạc không hiệu quả trong việc loại bỏ clindamycin khỏi huyết thanh.

Sử dụng ở người cao tuổi

Các nghiên cứu dược động học ở tình nguyện viên cao tuổi (61 – 79 tuổi) và người lớn trẻ tuổi (18 – 39 tuổi) cho thấy rằng, chỉ có yếu tố tuổi thì không làm thay đổi dược động học của clindamycin (độ thanh thải, thời gian bán thải, thể tích phân bố, diện tích dưới đường cong biểu diễn theo nồng độ-thời gian) sau khi dùng clindamycin phosphat qua tĩnh mạch. Sau khi dùng clindamycin hydroclorid qua đường uống, thời gian bán thải tăng lên khoảng 4,0 giờ (trong khoảng 3,4 – 5,1 giờ) ở người cao tuổi so với 3,2 giờ (trong khoảng 2,1 – 4,2 giờ) ở người trưởng thành trẻ tuổi. Tuy nhiên, mức độ hấp thu không khác nhau giữa các nhóm tuổi và không cần thay đổi liều cho người cao tuổi có chức năng gan bình thường và chức năng thận (điều chỉnh theo độ tuổi) bình thường.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Độc tính gây ung thư:

Các nghiên cứu dài hạn ở động vật chưa được tiến hành với clindamycin để đánh giá khả năng gây ung thư tiềm tàng.

Độc tính gây quái thai:

Các thử nghiệm độc tính với hệ gen được tiến hành bao gồm thử nghiệm nhân nhò ở chuột cống và thử nghiệm Ames Salmonella đảo ngược. Cả 2 thử nghiệm đều cho kết quả âm tính.

Suy giảm khả năng sinh sản:

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cống cho uống tới liều 300 mg/kg/ngày (khoảng 1,1 lần liều khuyến cáo lớn nhất ở người trưởng thành tính theo mg/m²) cho thấy không có ảnh hưởng lên khả năng sinh sản hoặc giao phối.

Trong các nghiên cứu về phát triển phôi thai trên chuột sau khi sử dụng thuốc theo đường uống và phát triển phôi thai ở chuột và thỏ sau khi sử dụng thuốc theo đường tiêm dưới da, không quan sát thấy độc tính tiền triển nào, ngoại trừ ở các liều lượng gây độc cho chuột và thỏ mẹ.

Qui cách đóng gói:

- Hộp 03 vỉ x 10 viên nang cứng;
- Hộp 10 vỉ x 10 viên nang cứng.

Điều kiện bảo quản của thuốc: Bảo quản thuốc nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: NSX.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



CÔNG TY LIÊN DOANH MEYER-BPC

Số 6A3, quốc lộ 60, P. Phú Tân, tỉnh Vĩnh Long,
Việt Nam

TỔNG GIÁM ĐỐC



ĐS. Huỳnh Thiện Nghĩa