

Rx-Thuốc kê đơn



NATROFEN

(Viên nén bao phim Cefprozil 500 mg)

1. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

Không dùng thuốc quá liều chỉ định

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng

Đề xa tầm tay trẻ em

2. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Cefprozil monohydrat 523,1 mg tương đương với Cefprozil 500 mg

Tá dược: Opadry Y-I-7000, cellulose vi tinh thể, tinh bột natri glycolat, magnesi stearat.

3. Dạng bào chế

Viên nén bao phim

4. Chỉ định

Natrofen được chỉ định cho các trường hợp nhiễm trùng gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm trong các bệnh sau:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên: viêm họng, viêm amidan, viêm xoang cấp tính và viêm tai giữa cấp tính có mủ.

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới: viêm phế quản, viêm phổi.

- Các nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: nhiễm trùng da không biến chứng, đối với trường hợp áp xe, thường yêu cầu phẫu thuật.

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng: viêm bàng quang cấp tính...

Cần thực hiện các nghiên cứu về số lượng cũng như tính nhạy cảm của vi khuẩn, nếu có thể, nên xác định mức độ nhạy cảm của các tác nhân gây bệnh có hay không có tạo ra penicilinase và các chủng nhạy cảm của *Staphylococcus pyogenes*.

5. Cách dùng, liều dùng

Thuốc dùng theo đường uống trước/ trong hoặc sau bữa ăn.

Liều dùng khuyến cáo của cefprozil đối với nhóm đối tượng cụ thể và loại nhiễm khuẩn được trình bày chi tiết trong bảng dưới đây:

Đối tượng/ Loại nhiễm khuẩn	Liều dùng (mg)	Thời gian điều trị (ngày)
Người lớn và thanh thiếu niên (≥ 13 tuổi)		
<i>Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên</i>		
Viêm họng/ viêm amidan	500 mg mỗi 24 giờ	10*
Viêm xoang cấp (đối với nhiễm khuẩn từ vừa đến nặng, nên dùng liều cao hơn)	250 mg mỗi 12 giờ hoặc 500 mg mỗi 24 giờ	10
<i>Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới</i>		
Nhiễm khuẩn cấp hai của viêm phế quản cấp và đợt nhiễm khuẩn cấp tính của viêm phế quản mạn	500 mg mỗi 12 giờ	10
<i>Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da</i>		
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng	250 mg mỗi 12 giờ hoặc 500 mg mỗi 24 giờ hoặc 500 mg mỗi 12 giờ	10
Trẻ em (2 tuổi – 12 tuổi)		
<i>Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên</i>		
Viêm họng, viêm amidan	7,5 mg/kg mỗi 12 giờ	10*
<i>Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da*</i>		
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng	20 mg/kg mỗi 24 giờ	10
Trẻ nhỏ (6 tháng – 12 tuổi)		
<i>Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên*</i>		
Viêm tai giữa	15 mg/kg mỗi 12 giờ	10
Viêm xoang cấp (đối với nhiễm khuẩn vừa và nặng, nên dùng liều cao hơn)	7,5 mg/kg mỗi 12 giờ hoặc 15 mg/kg mỗi 12 giờ	10

* Không vượt quá liều dùng khuyến cáo cho người lớn.

Chú ý: Đối với các liều dùng dưới 500 mg/lần dùng, sản phẩm này không thích hợp, đề nghị tham khảo sử dụng các dạng bào chế hoặc liều dùng thích hợp.

Suy thận

Cefprozil có thể được chỉ định cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Liều dùng và thời gian đưa thuốc sẽ được điều chỉnh dựa trên độ thanh thải creatinin của bệnh nhân theo bảng

DU HONG

dưới đây:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng (mg)	Thời gian đưa thuốc
0 – 120	Không đổi	Không đổi
0 – 29*	½ liều	Không đổi

*Cefprozil bị loại bỏ trong quá trình lọc máu, do đó, thuốc nên được sử dụng sau khi kết thúc quá trình lọc máu.

Suy gan

Không cần phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

6. Chống chỉ định

Mẫn cảm với cefprozil, kháng sinh cephalosporin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Cảnh báo

Trước khi chỉ định điều trị bằng Natrofen, cần xem xét bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với các cefprozil, cephalosporin, penicillin, hoặc các thuốc khác. Nếu bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với penicillin, có thể xuất hiện phản ứng dị ứng chéo với Natrofen.

Nếu xuất hiện phản ứng quá mẫn với Natrofen, ngừng sử dụng thuốc và thông báo ngay cho bác sĩ điều trị. Đối với trường hợp gặp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cấp tính, có thể chỉ định các liệu pháp cấp cứu khác (epinephrin, các biện pháp cấp cứu khác bao gồm thở oxy, truyền dịch, kháng histamin, corticosteroid,...).

Điều trị bằng thuốc kháng sinh có thể gây tiêu chảy. Trong trường hợp đó, cần thông báo cho bác sĩ và tiếp nhận các biện pháp điều trị tương ứng.

Thông báo cho bác sĩ điều trị nếu có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là bệnh viêm đại tràng.

Tính an toàn và hiệu quả của cefprozil chưa được thiết lập trên trẻ dưới 6 tháng tuổi trong điều trị viêm tai giữa và viêm xoang cấp, trên trẻ dưới 2 tuổi trong điều trị viêm họng/viêm amidan hoặc nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng. Tuy nhiên, đã có báo cáo về việc tích lũy các kháng sinh cephalosporin khác trên trẻ sơ sinh (kết quả của việc kéo dài thời gian bán thải của thuốc ở nhóm tuổi này).

Đã có báo cáo về tình trạng dương tính khi test trực tiếp Coombs ở bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh cephalosporin.

Thận trọng

Thận trọng với bệnh nhân suy thận: cần đánh giá chức năng thận của bệnh nhân trước khi chỉ định thuốc, đồng thời theo dõi chức năng thận trong quá trình điều trị, và hiệu chỉnh

liều khi cần thiết.

Cần nhắc thận trọng khi chỉ định đồng thời cefprozil và các thuốc lợi tiểu mạnh.

Theo dõi chặt chẽ đối với trường hợp điều trị dài ngày bằng cefprozil, nếu có bội nhiễm trong quá trình điều trị, cần có biện pháp xử trí thích hợp.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu ảnh hưởng trên sinh sản đã được thực hiện trên thỏ, chuột nhắt và chuột cống với liều uống cefprozil ở mức 0,8, 8,5 và 18,5 lần so với liều tối đa khuyến cáo ở người (100 mg/ngày), tính theo mg/m² và không phát hiện ảnh hưởng có hại trên bào thai. Tuy nhiên, không có đủ dữ liệu về các nghiên cứu chi tiết có kiểm soát trên phụ nữ có thai. Vì các nghiên cứu sinh sản trên động vật không phải lúc nào cũng có thể dự đoán chính xác về đáp ứng trên người, do đó, chỉ dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai nếu thật sự cần thiết.

Cefprozil chưa được nghiên cứu trong thời gian chuyển dạ và sinh nở. Chỉ sử dụng thuốc khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ cefprozil (< 0,3% liều) được tìm thấy trong sữa người sau khi dùng một liều đơn 1 g ở phụ nữ cho con bú. Nồng độ trung bình của thuốc sau 24 giờ ở trong khoảng từ 0,25 đến 3,3 mcg/ml. Thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú vì chưa rõ ảnh hưởng của thuốc trên trẻ bú mẹ.

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

Chóng mặt, đau đầu, căng thẳng, lú lẫn và ngủ gà đã được báo cáo trong thời gian điều trị bằng cefprozil, và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Do đó, không lái xe và vận hành máy móc nếu gặp phải các tác dụng bất lợi trên khi dùng cefprozil.

10. Tương tác, tương kỵ thuốc

Sử dụng đồng thời cephalosporin và aminoglycosid làm tăng độc tính trên thận.

Sử dụng đồng thời cephalosporin và probenecid làm tăng gấp đôi diện tích dưới đường cong AUC của cefprozil.

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc trong phòng thí nghiệm: Kháng sinh cephalosporin có thể gây phản ứng dương tính giả trong một vài xét nghiệm nước tiểu theo nguyên tắc khử đồng, hiện tượng này không xảy ra với các xét nghiệm dựa vào các enzym. Có thể xảy ra phản ứng âm tính giả đối với test ferricyanid để kiểm tra đường huyết.

Sự có mặt của cefprozil trong máu không ảnh hưởng đến các xét nghiệm creatinin trong máu và nước tiểu theo phương pháp picrat kiểm.

II. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tác dụng không mong muốn của cefprozil tương tự như các cephalosporin đường uống khác. Nói chung thuốc được dung nạp tốt, khoảng 2% bệnh nhân phải ngừng sử dụng cefprozil do gặp phải các tác dụng bất lợi.

Các tác dụng bất lợi thường gặp nhất quan sát được ở bệnh nhân điều trị với cefprozil được liệt kê dưới đây:

Tiêu hóa

Tiêu chảy (2,9%), buồn nôn (3,5%), nôn (1%) và đau bụng (1%)

Gan-mật

Tăng AST (SGOT) (2%), ALT (SGPT) (2%), phosphatase kiềm (0,2%), và bilirubin (< 0,1%). Giống như các kháng sinh penicillin và cephalosporin khác, vàng da ứ mật cũng được báo cáo với tỷ lệ hiếm gặp.

Quá mẫn

Phát ban (0,9%), ngứa (0,1%). Các phản ứng này được báo cáo thường xuyên hơn ở trẻ em so với người lớn. Các dấu hiệu và triệu chứng này thường xuất hiện một vài ngày sau khi bắt đầu điều trị và giảm dần trong vòng vài ngày sau khi kết thúc điều trị.

Thần kinh trung ương

Chóng mặt (1%), tăng động, đau đầu, lo lắng, mất ngủ, lú lẫn và buồn ngủ đã được báo cáo với tỷ lệ hiếm gặp (< 1%). Tất cả các tác dụng bất lợi này đều có thể hồi phục.

Máu

Giảm số lượng tế bào bạch cầu (0,2%), giảm bạch cầu ưa eosin (2,3%).

Thận

Tăng BUN (chỉ số Blood urea nitrogen) (0,1%), tăng nồng độ creatinin máu (0,1%).

Khác

Phát ban và bội nhiễm (1,5%), ngứa sinh dục và viêm âm đạo (1,6%).

Các phản ứng phụ sau đây, không xét đến quan hệ nhân quả với cefprozil, đã được báo cáo hiếm gặp trong quá trình thuốc lưu hành trên thị trường: sốc phản vệ, phù mạch, viêm đại tràng (bao gồm viêm đại tràng màng giả), hồng ban đa dạng, sốt, các phản ứng như bệnh huyết thanh, hội chứng Stevens- Johnson, và giảm tiểu cầu.

Chú ý dành cho nhóm cephalosporin

Ngoài các tác dụng không mong muốn được liệt kê trên đây, các tác dụng không mong muốn hoặc thay đổi trong kết quả xét nghiệm sau được báo cáo với các kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin:

Thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, xuất huyết, rối loạn chức năng thận, hoại tử thượng

bị nhiễm độc, kéo dài thời gian prothrombin, dương tính giả test Coombs, tăng LDH, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu hạt.

Một vài kháng sinh cephalosporin được cho có khả năng gây động kinh, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, khi không giảm liều. Nếu xuất hiện cơn co giật liên quan đến thuốc, ngừng sử dụng thuốc. Có thể dùng thuốc chống co giật nếu có chỉ định lâm sàng.

12. Quá liều và cách xử trí

Liều đơn 5000 mg/kg cefprozil đường uống không gây tử vong hoặc dấu hiệu của nhiễm độc ở chuột cống mới sinh, cai sữa hoặc trưởng thành và chuột nhắt trưởng thành. Liều đơn 3000 mg/kg đường uống gây tiêu chảy và ăn mất ngon ở khi cynomolgus nhưng không gây tử vong.

Cefprozil thải trừ chủ yếu qua thận. Trong trường hợp dùng quá liều, đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, thẩm tách máu sẽ giúp loại bỏ cefprozil ra khỏi cơ thể.

13. Đặc tính dược lực học

Cefprozil là một kháng sinh bán tổng hợp đường uống thuộc nhóm Cephalosporin. Cefprozil là một kháng sinh thế hệ 2, giống như các thuốc thuộc nhóm Cephalosporin khác, cefprozil tác dụng theo cơ chế ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan, từ đó ức chế quá trình tổng hợp thành tế bào vi khuẩn.

Cefprozil tác dụng trên các vi khuẩn gram (+), vi khuẩn gram (-) và một vài vi khuẩn kỵ khí, phổ tác dụng của cefprozil được trình bày dưới đây:

Vi khuẩn gram (+)

+ Staphylococci: *Staphylococcus aureus* (chỉ tác dụng trên chủng còn nhạy cảm với methicillin, Natrofen không có tác dụng trên tụ cầu đã kháng methicilin), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri*.

+ Streptococci: *Streptococcus pyogenes* (Streptococci nhóm A), *Streptococcus Agalactiae* (Streptococci nhóm B), *Streptococcus pneumonia*, Streptococci nhóm C, D, F và G...

Vi khuẩn gram (-): *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Haemophilus influenza* (kể cả chủng có thể tổng hợp enzyme beta-lactamase), *Citrobacter diversus*, *Escheria coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* (kể cả chủng có khả năng tổng hợp penicillinase), *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*

Đối với các nhiễm khuẩn do *Citrobacter diversus* và *Klebsiella pneumonia*, trước khi tiến hành điều trị cần phải kiểm tra tính nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc. Natrofen gần như không có tác dụng trên các chủng *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* và *Serratia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

- Vi khuẩn kỵ khí: *Prevotella melaninogenicus* (hầu hết các chủng thuộc nhóm *Bacteroides*

fragilis đã đề kháng Natrofen), *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Proionibacterium acnes*.

14. Đặc tính dược động học

Cefprozil hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng đường uống của cefprozil vào khoảng 90%, thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1,5 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu và nồng độ của thuốc trong máu, nhưng kéo dài thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương từ 15-45 phút.

Cefprozil liên kết với protein huyết tương ở tỷ lệ 36%, và không phụ thuộc vào liều dùng trong khoảng từ 2mcg/ml đến 20 mcg/ml. Thời gian bán thải trung bình ở điều kiện bình thường là 1,3 giờ. Không tìm thấy bằng chứng về sự tích lũy thuốc ở người có chức năng thận bình thường khi dùng liều 1 g mỗi 8 giờ trong 10 ngày. Cefprozil bài tiết qua sữa với một lượng rất nhỏ (dưới 0,3% liều).

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, khoảng 60% thuốc được thải trừ ở dạng ban đầu qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Trong 4 giờ đầu khi dùng thuốc với liều 500 mg, nồng độ trung bình của thuốc trong nước tiểu xấp xỉ 450 mcg/ml.

Ở bệnh nhân suy thận, thời gian bán thải của thuốc bị kéo dài và có thể lên tới 5,2 giờ. Ở những bệnh nhân đã mất hoàn toàn chức năng thận, thời gian bán thải trung bình của cefprozil vào khoảng 5,9 giờ, trong trường hợp chạy thận nhân tạo, thời gian này rút ngắn còn 2,1 giờ.

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan, các thông số dược động học không có sự khác biệt đối với người bình thường.

Dược động học trên người già: sau khi tiêm cefprozil 1 g một liều duy nhất, AUC trung bình quan sát được ở người già khỏe mạnh cao hơn khoảng 35-60% so với người bình thường, và ở nữ giới cao hơn so với nam giới khoảng 15-20%.

Trẻ em từ 6 tháng đến 12 tuổi, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 1-2 giờ dùng thuốc, và thời gian bán thải khoảng 1,5 giờ. Khi sử dụng cefprozil cho bệnh nhi với liều đơn 15 mg/kg thì AUC tương đương khi dùng liều 500 mg ở người lớn.

15. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 4 viên nén bao phim.

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nơi khô mát, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất

17. Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

Sản xuất tại Hy Lạp bởi:

REMEDINA S.A.

Gounari 23 & Areos, Kamatero Attiki, 13451- Hy Lạp.

Cơ sở sở hữu giấy phép sản phẩm tại Hy Lạp:

VOCATE PHARMACEUTICALS SA

150 Gounari str., 166 74 Glyfada, Athens, Hy Lạp.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh