



DALACIN C

Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc bán theo đơn.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

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

Không dùng quá liều đã được chỉ định.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN SẢN PHẨM: DALACIN C

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Hoạt chất: clindamycin phosphat.

Clindamycin là một kháng sinh bán tổng hợp điều chế bằng phản ứng thế 7(S)-cloro vào nhóm 7(R)-hydroxyl của hợp chất lincomycin tương ứng.

Clindamycin phosphat là este tan trong nước của clindamycin và acid phosphoric. Mỗi mL dung dịch tiêm chứa clindamycin phosphat tương ứng với 150 mg clindamycin, 0,5 mg dinatri edetat và 9,45 mg alcol benzylic với vai trò là chất bảo quản.

3. DẠNG BÀO CHÉ

Dung dịch tiêm.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị

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.

- Các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên gồm viêm a-mi-đan, viêm họng, viêm xoang, viêm tai giữa và bệnh tinh hồng nhiệt.
- Các nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bao gồm viêm phế quản, viêm phổi, viêm mủ màng phổi và áp-xe phổi.
- Các nhiễm khuẩn da và mô mềm 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.
- Các nhiễm khuẩn xương và khớp bao gồm viêm xương tủy và viêm khớp nhiễm khuẩn.

- (e) 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, viêm vòi trứng và viêm vùng chậu khi kết hợp với một thuốc kháng sinh phô vi khuẩn gram âm ái khí thích hợp. Trong trường hợp viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis*, điều trị clindamycin đơn thuần được 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 phô 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 các trường hợp viêm nội tâm mạc được chọn lọc khi clindamycin được xác định có tác dụng diệt vi khuẩn đang gây nhiễm trong ống nghiệm với nồng độ huyết thanh đạt được mức thích hợp.
- (h) Các nhiễm khuẩn răng miệng như áp-xe quanh răng (áp-xe nha chu) và viêm quanh răng (viêm nha chu).
- (i) Viêm não do ký sinh trùng *Toxoplasma* trên bệnh nhân AIDS. Ở các bệnh nhân không dung nạp với điều trị thông thường, clindamycin kết hợp với pyrimethamine được thấy là có hiệu quả.
- (j) Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (trước đây được phân loại 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 kết hợp với primaquin.
- (k) Điều trị dự phòng viêm màng trong tim trên bệnh nhân mẫn cảm/dị ứng với (các) kháng sinh penicillin.
- (l) Dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật đầu và cổ. Clindamycin phosphat hòa tan trong nước muối là dung dịch được dùng để rửa vết thương khi phẫu thuật.

Clindamycin phosphat, khi sử dụng đồng thời với một kháng sinh aminoglycosid như gentamycin hoặc tobramycin, cho thấy có hiệu quả trong việc phòng ngừa viêm phúc mạc hoặc các áp-xe trong ổ bụng sau khi thủng ruột và nhiễm khuẩn thứ phát sau chấn thương.

Trong ống nghiệm, những vi sinh vật nhạy cảm với clindamycin gồm: *B. melaninogenicus*, *B. disiens*, *B. bivius*, *Peptostreptococcus spp.*, *G. vaginalis*, *M. mulieris*, *M. curtisii* và *Mycoplasma hominis*.

4.2. Liều dùng và cách dùng

Clindamycin phosphat tiêm bắp cần được dùng ở dạng không pha loãng.

Clindamycin phosphat truyền tĩnh mạch cần được dùng ở dạng pha loãng (Xem phần dưới đây, Tỷ lệ pha khi truyền tĩnh mạch và tốc độ truyền tĩnh mạch).

Liều dùng ở người lớn

Clindamycin phosphat (tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch):

Đối với các nhiễm khuẩn vùng bụng, khung chậu ở nữ và các nhiễm khuẩn phức tạp hoặc nghiêm trọng khác, liều clindamycin phosphat hàng ngày thường dùng ở người lớn là 2400-2700 mg chia thành 2, 3 hoặc 4 liều bằng nhau. Các nhiễm khuẩn ít nghiêm trọng hơn do các vi sinh vật nhạy cảm hơn gây ra có thể dùng với liều thấp hơn như là 1200-1800 mg/ngày chia thành 3 hoặc 4 liều bằng nhau.

Liều hàng ngày lên tới 4800 mg đã được sử dụng thành công.

Khuyến cáo các liều tiêm bắp đơn độc không được lớn hơn 600 mg.

Liều dùng ở trẻ em (trên 1 tháng tuổi)

Clindamycin phosphat (tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch):
20-40 mg/kg/ngày chia thành 3 hoặc 4 liều bằng nhau.

Liều dùng ở trẻ sơ sinh (dưới 1 tháng tuổi)

Clindamycin phosphat (tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch): 15-20 mg/kg/ngày chia thành 3 hoặc 4 liều bằng nhau. Liều dùng thấp hơn có thể thích hợp cho trẻ sinh non.

Liều dùng ở người cao tuổi

Các nghiên cứu được 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 dùng thuốc qua đường uống hoặc truyền tĩnh mạch. 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 5.2 Các đặc tính dược động học).

Liều dùng ở bệnh nhân suy thận

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

Liều dùng ở bệnh nhân suy gan

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

Liều dùng cho những chỉ định đặc biệt

(a) Nhiễm liên cầu bê-ta tan huyết:

Theo các liều chỉ định ở trên ở mục Liều dùng ở người lớn, Liều dùng ở trẻ em và Liều dùng ở trẻ sơ sinh. Điều trị nên tiếp tục ít nhất 10 ngày.

(b) Viêm nhiễm vùng chậu - điều trị bệnh nhân nội trú:

Clindamycin phosphat 900 mg (truyền tĩnh mạch) cứ 8 giờ một lần, dùng hàng ngày cùng với một kháng sinh phỏ vi khuẩn ái khí gram âm thích hợp theo đường tĩnh mạch; chẳng hạn gentamycin 2,0 mg/kg tiếp theo 1,5 mg/kg cứ 8 giờ một lần, dùng hàng ngày, ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tiếp tục sử dụng thuốc (truyền tĩnh mạch) trong ít nhất 4 ngày và ít nhất 48 giờ sau khi tình trạng bệnh đã cải thiện. Sau đó, tiếp tục bằng clindamycin hydrochlorid uống 450mg - 600mg cứ 6 giờ một lần, dùng hàng ngày để hoàn tất tổng số 10-14 ngày điều trị.

(c) Viêm não do ký sinh trùng *Toxoplasma* gây ra trên bệnh nhân AIDS:

Clindamycin phosphat truyền tĩnh mạch, hoặc clindamycin hydrochlorid uống 600-1200 mg cứ 6 giờ một lần trong hai tuần, tiếp theo bằng 300-600 mg uống cứ 6 giờ một lần. Tổng thời gian điều trị là 8 đến 10 tuần. Liều của pyrimethamin là 25 đến 75 mg uống hàng ngày trong 8 đến 10 tuần. Nên dùng acid Folinic 10-20 mg/ngày khi dùng liều pyrimethamin cao hơn.

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

Clindamycin phosphat truyền tĩnh mạch 600 đến 900 mg cứ 6 giờ một lần hoặc 900 mg cứ 8 giờ 1 lần. Clindamycin hydrochlorid 300 đến 450 mg, uống, cứ 6 giờ một lần, trong 21 ngày và primaquin 15 đến 30 mg, uống một lần mỗi ngày trong 21 ngày.

(e) Dự phòng viêm nội tâm mạc ở bệnh nhân mẫn cảm với Penicillin:

Khi yêu cầu dùng ngoài đường tiêu hóa: clindamycin phosphat 600 mg truyền tĩnh mạch 1 giờ trước khi phẫu thuật.

(f) Dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật đầu và cổ:

Clindamycin phosphat 900 mg pha loãng trong 1000 mL nước muối sinh lý được dùng làm dung dịch rửa vùng đầu và cổ nhiễm khuẩn trước khi đóng vết thương.

TỶ LỆ PHA KHI TRUYỀN TĨNH MẠCH VÀ TỐC ĐỘ TRUYỀN TĨNH MẠCH

Nồng độ của clindamycin trong dung dịch pha loãng không nên quá 18mg/mL và TỐC ĐỘ TRUYỀN KHÔNG NÊN QUÁ 30 MG/PHÚT. Tốc độ truyền thông thường như sau:

Liều	Lượng dung dịch pha loãng	Thời gian
300 mg	50 ml	10 phút
600 mg	50 ml	20 phút
900 mg	50-100 ml	30 phút
1200 mg	100 ml	40 phút

Không dùng quá 1200 mg clindamycin trong một lần truyền 1 giờ.

4.3 Chống chỉ định

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

4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Dạng tiêm của thuốc Clindamycin phosphat có chứa alcol benzylic. Chất bảo quản alcol benzylic có liên quan tới các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, bao gồm “hội chứng thở hổn hển” và tử vong ở trẻ em. Mặc dù các liều điều trị bình thường của sản phẩm này thường cung cấp lượng alcol benzylic ở mức thấp hơn một cách đáng kể so với những liều được báo cáo là có liên quan tới “hội chứng thở hổn hển”, lượng alcol benzylic tối thiểu có thể dẫn đến xảy ra độc tính chưa được xác định. Nguy cơ xảy ra độc tính do alcol benzylic tùy thuộc vào lượng thuốc dùng và khả năng giải độc hóa chất của gan. Các trẻ sinh non và có trọng lượng thấp lúc sinh có thể dễ phát triển độc tính hơn.

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

Điều trị bằng thuốc kháng sinh làm thay đổi quần thể vi sinh của đại tràng và có thể tạo cơ hội cho *Clostridia* tăng trưởng quá nhanh. Các nghiên cứu cho thấy độc tố do *Clostridium difficile* tạo ra là nguyên nhân chính gây ra viêm đại tràng do kháng sinh. Sau chẩn đoán ban đầu về viêm đại tràng giả mạc được xác định, cần tiến hành các biện pháp điều trị. Các trường hợp viêm đại tràng giả mạc nhẹ thường đáp ứng khi ngưng thuốc đơn thuần. Trong các trường hợp vừa đến nặng, cần cân nhắc việc kiểm soát nước và chất điện giải, bổ sung protein, và điều trị với một kháng sinh có hiệu quả lâm sàng đối với viêm ruột kết do *Clostridium difficile*.

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

Nếu điều trị kéo dài, nên làm các xét nghiệm chức năng gan và thận.

Sử dụng clindamycin phosphat có thể dẫn đến phát triển quá mức các vi sinh vật kháng thuốc, đặc biệt là các nấm men.

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

Không dùng clindamycin phosphat chưa pha loãng để tiêm tĩnh mạch liều cao trong thời gian ngắn (bolus), mà nên truyền trong ít nhất 10 phút - 60 phút như chỉ dẫn trong Mục 4.2 Liều dùng và cách dùng.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Tác dụng đối kháng đã được thấy giữa clindamycin và erythromycin trong *in vitro*. Do có ý nghĩa đáng kể về lâm sàng, không nên dùng 2 thuốc này đồng thời.

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

4.6 Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú

Sử dụng trên phụ nữ có thai

Alcol benzylic có thể đi qua nhau thai. Xem Mục 4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng.

Các nghiên cứu về độc tính trên khả năng sinh sản khi dùng qua đường uống và tiêm dưới da ở chuột cống và thỏ cho thấy không có bằng chứng nào về khả năng sinh sản bị ảnh hưởng xấu hoặc phôi thai bị tổn hại do clindamycin, ngoại trừ ở các liều gây độc cho người mẹ. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên động vật không phải lúc nào cũng tiên 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 người mẹ.

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên phụ nữ có thai, việc tiêm clindamycin toàn thân trong ba tháng thứ hai và ba tháng cuối của thai kỳ không liên quan đến tăng tần suất xuất hiện dị tật bẩm sinh. Không có các nghiên cứu thích hợp và có kiểm soát chặt chẽ trên phụ nữ có thai trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ.

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

Sử dụng trên phụ nữ cho con bú

Clindamycin được báo cáo là có mặt trong sữa mẹ với nồng độ trong khoảng 0,7 - 3,8 mcg/mL. Vì các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng có thể xảy ra cho trẻ còn bú mẹ, các bà mẹ đang cho con bú không nên dùng clindamycin.

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

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

4.8 Tác dụng không mong muốn

Tất cả các tác dụng không mong muốn liệt kê trên nhãn là theo phân loại Hệ thống/Cơ quan của MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Trong mỗi loại tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự tần suất xuất hiện* rồi sau đó đến tầm quan trọng trên lâm sàng.

Bảng các tác dụng không mong muốn

Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp $\geq 1/100$ đến $<1/10$	Ít gặp $\geq 1/1000$ đến $<1/100$	Hiếm gặp $\geq 1/10000$ đến $<1/1000$	Rất hiếm gặp $<1/1000$ 0	Chưa xác định được tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm đại tràng giả mạc				
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Tăng bạch cầu ura eosin			Mất bạch cầu hạt, Giảm bạch cầu, Giảm bạch cầu trung tính, Giảm tiểu cầu
Rối loạn hô					Phản ứng dạng

Bảng các tác dụng không mong muốn

miễn dịch					phản vệ, Phản ứng thuốc với sự gia tăng bạch cầu ura eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS)
Rối loạn hệ thần kinh		Rối loạn vị giác			
Rối loạn trên tim†		Tình trạng tim ngừng đập, phổi ngừng thở, Hạ huyết áp			
Rối loạn mạch máu†	Viêm tĩnh mạch huyết khối				
Rối loạn hệ tiêu hóa	Tiêu chảy, Đau bụng	Buồn nôn, Nôn			Viêm thực quản ‡, Loét thực quản ‡
Rối loạn gan mật	Kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường				Vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	Ban dát sần	Mày đay	Hồng ban đa dạng, Ngứa		Hoại tử biểu bì gây độc, Hội chứng Steven Johnson, Viêm da tróc vảy, Viêm da phồng rộp, Phát ban dạng sởi, Nhiễm khuẩn âm đạo, Ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)
Phản ứng tại chỗ tiêm và các rối loạn chung†		Đau, áp-xe			Kích ứng tại chỗ tiêm

* Loại CIOMS III: Rất thường gấp ≥1/10 ($\geq 10\%$); Thường gấp ≥1/100 đến <1/10 ($\geq 1\%$ và $<10\%$); Ít Gặp ≥1/1000 đến <1/100 ($\geq 0,1\%$ và $<1\%$); Hiếm gặp ≥1/10.000 đến <1/1000 ($\geq 0,01\%$ và $<0,1\%$); Rất hiếm gặp <1/10.000 ($<0,01\%$)

† Các tác dụng không mong muốn của thuốc chỉ áp dụng cho dạng tiêm

‡ Các tác dụng không mong muốn chỉ áp dụng cho dạng uống

4.9 Quá liều

Thâm tách máu và thâm phân phúc mạc không có hiệu quả trong việc loại bỏ clindamycin trong huyết thanh.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

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

Các cầu khuẩn gram dương ái khí, gồm:

Tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*);

Tụ cầu da (*Staphylococcus epidermidis*) (các chủng sinh men penicillinase và không sinh men penicillinase);

Trong thử nghiệm trên *in vitro*, một số chủng tụ cầu kháng erythromycin ban đầu đã nhanh chóng kháng clindamycin.

Liên cầu *Streptococci* (ngoại trừ *Streptococcus faecalis*);

Phé cầu (*Pneumococci*).

Các trực khuẩn gram âm ký khí, gồm:

Loài *Bacteroides* (gồm nhóm *Bacteroides fragilis* và nhóm *Bacteroides melaninogenicus*);

Loài *Fusobacterium*.

Các trực khuẩn gram dương ký khí không tạo nha bào, gồm:

Propionibacterium

Eubacterium

Loài *Actinomyces*

Các cầu khuẩn gram dương ký khí vi hiếu khí, gồm:

Loài *Peptococcus*;

Loài *Peptostreptococcus*;

Liên cầu vi ái khí.

Clostridia: *Clostridia* kháng clindamycin nhiều hơn hầu hết các vi khuẩn ký khí. Hầu hết các *Clostridium perfringens* nhạy cảm, nhưng các loài khác như *Clostridium sporogenes* và *Clostridium tertium* thì thường kháng clindamycin.

Cần làm xét nghiệm về khả năng nhạy cảm.

Kháng chéo giữa clindamycin và lincomycin đã được chứng minh. Đối kháng nhau giữa clindamycin và erythromycin được chứng minh.

5.2 Các đặc tính dược động học

Các nghiên cứu nồng độ thuốc trong huyết thanh trên 24 người tình nguyện trưởng thành bình thường được uống liều clindamycin hydrochlorid 150 mg cho thấy clindamycin nhanh chóng hấp thu sau khi uống. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh là 2,50 mcg/mL đạt được trong 45 phút; các mức nồng độ trong huyết thanh đạt trung bình là 1,51 mcg/mL vào 3 giờ và 0,70 mcg/mL vào 6 giờ. Sự hấp thu của một liều uống gần như hoàn toàn (90%) và chỉ định thuốc đồng thời khi ăn không làm thay đổi đáng kể các nồng độ thuốc trong huyết thanh; các mức nồng độ thuốc trong huyết thanh không thay đổi và có thể dự đoán theo bệnh nhân và liều dùng. Các nghiên cứu về nồng độ thuốc trong huyết thanh khi dùng đa liều clindamycin hydrochloride cho tới 14 ngày cho thấy không có bằng chứng về tích lũy hay biến đổi chuyển

hóa thuốc. Thời gian bán thải của clindamycin tăng nhẹ ở những bệnh nhân suy chức năng thận rõ rệt. Thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc không hiệu quả trong việc loại bỏ clindamycin ra khỏi huyết thanh. Nồng độ clindamycin trong huyết thanh tăng theo đường thẳng tuyến tính khi tăng liều. Các nồng độ trong huyết thanh vượt quá nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với đa số các vi sinh vật chỉ định trong ít nhất 6 giờ sau khi dùng liều khuyến cáo. Clindamycin phân bố khắp trong dịch và các mô của cơ thể (trong cả xương). 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 chất chuyển hóa không hoạt tính. Các liều lên tới 2 g clindamycin mỗi ngày trong 14 ngày được dung nạp tốt ở những người tình nguyện khỏe mạnh, ngoại trừ tỉ lệ tác dụng phụ trên ống tiêu hóa tăng khi tăng liều. Nồng độ clindamycin vào trong dịch não tủy không đáng kể, thậm chí kể cả khi xuất hiện viêm màng não. Được động học ở người cao tuổi tình nguyện (61-79 tuổi) và người trưởng thành trẻ tuổi (18-39 tuổi) cho thấy chỉ có yếu tố tuổi thì không làm thay đổi được động học của clindamycin (độ thanh thải, thời gian bán thải, thể tích phân bố và diện tích dưới đường cong) sau khi chỉ định dùng đường tĩnh mạch clindamycin phosphat. Sau chỉ định clindamycin đường uống, thời gian bán thải tăng lên khoảng 4 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 với chức năng gan bình thường và chức năng thận (điều chỉnh theo tuổi) bình thường.

5.3 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 đột biến:

Các thử nghiệm độc tính gen được tiến hành bao gồm thử nghiệm nhân nhỏ ở chuột cống và thử nghiệm Ames đảo ngược trên *Salmonella*. Cả 2 xét 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 300mg/kg/ngày (khoảng gấp 1,1 lần liều khuyến nghị cao 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 sự phát triển phôi thai chuột cống khi dùng thuốc uống và các nghiên cứu về sự phát triển phôi thai chuột cống và thỏ khi tiêm thuốc dưới da, không quan sát thấy độc tính phát triển nào, ngoại trừ ở các mức liều gây ra độc tính cho chuột mẹ và thỏ mẹ.

6. CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC HỌC

6.1 Danh mục tá dược

Dung dịch tiêm clindamycin phosphat chứa các tá dược sau: alcol benzylic, dinatri edetat, natri hydroxid, nước cất pha tiêm.

6.2 Tương kỵ

(Danh sách này không bao gồm tất cả các yếu tố do có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng tới tương kỵ thuốc).

Ampicillin, phenytoin natri, các barbiturat, aminophyllin, calci gluconate, magnesi sulfat, ceftriaxon natri và ciprofloxacin đều tương kỵ vật lý với clindamycin phosphat khi kết hợp trong cùng một dung dịch tiêm truyền.

6.3 Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 2-8°C (Bảo quản trong tủ lạnh. Không đông lạnh)

6.5 Tính chất và dung lượng đóng gói

Dalacin C dung dịch tiêm 300 mg/2 ml: Hộp 1 ống 2 ml

Dalacin C dung dịch tiêm 600 mg/4 ml: Hộp 1 ống 4 ml

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất:

Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Bỉ.



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số : 10814 / QLD-ĐK
V/v thay đổi nội dung tờ hướng dẫn
sử dụng

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 11 tháng 6 năm 2018

Kính gửi: Pfizer Thailand Ltd..

Địa chỉ: Floor 36, 37 United Center Building, 323 Silom Road, Silom,
Bangrak, Bangkok 10500, Thailand.

Tiếp theo công văn số 17092/QLD-ĐK ngày 05/09/2017 của Cục Quản lý
Dược, xét đơn đề nghị nộp ngày 11/10/2017 và các tài liệu bổ sung có liên quan
của công ty (số tiếp nhận 505/BSTĐNN) về việc thay đổi nội dung tờ hướng dẫn
sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy
định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 06/2016/TT-BYT ngày 08/03/2016 của Bộ
Y tế về Quy định ghi nhãn thuốc,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có
ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với
thuốc Dalacin C, số đăng ký: VN-19718-16

Bảng so sánh nội dung thay đổi tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác
nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên
như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với
thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu
trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo
sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 06 tháng kể từ ngày ký công văn này công ty không được nhập khẩu
thuốc trên với nội dung cũ đã thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy
định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Noi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐKT (V).

KT.CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Đỗ Văn Đông



**TÓM TẮT CÁC THAY ĐỔI TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
CỦA THUỐC DALACIN C (SĐK: VN-19718-16)**



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CŨ (phân loại bỏ được gạch ngang) LPD date: Nov 28, 2013; Reference CDS Date : Nov 14, 2013	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG MỚI (Phần thêm vào/ thay đổi được đánh dấu vàng) LPD Date: August 23 , 2017 Reference CDS Date: July 14, 2017	Lý do thay đổi
<p>Rx CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT: Thuốc bán theo đơn. ... Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. ... Không dùng quá liều đã được chỉ định.</p> <p style="text-align: right;">1/13 8/</p>	<p>DALACIN C BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC ĐÃ PHÊ DUYỆT</p> <p>TĐ/BS ngày <u>11</u> tháng <u>6</u> năm <u>2018</u> (theo công văn <u>10814</u>/QLD-DK)</p> <p>Rx CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT: Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ ... Không dùng quá liều đã được chỉ định. ... Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.</p>	Sửa cách trình bày
1. TÊN SẢN PHẨM: DALACIN C ...	1. TÊN SẢN PHẨM: DALACIN® C ...	Thêm ký hiệu ® theo chứng nhận đăng ký nhãn hiệu hàng hóa
3. DẠNG BÀO CHẾ Dung dịch tiêm.	3. DẠNG BÀO CHẾ Dung dịch tiêm/ truyền .	Sửa lại dạng bào chế thông nhất với giấy phép lưu hành

		sản phẩm
<p>4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG</p> <p>4.1. Chỉ định điều trị</p> <p>...</p> <p>(g) Nhiễm trùng huyết...tác dụng diệt vi khuẩn đang gây nhiễm trong ống nghiệm với nồng độ huyết thanh đạt được mức thích hợp.</p> <p>...</p> <p>(i) Viêm não do ký sinh trùng ... clindamycin kết hợp với pyrimethamine được thấy là có hiệu quả.</p> <p>...</p> <p>Trong ống nghiệm, những vi sinh vật nhạy cảm với clindamycin gồm...</p> <p>...</p>	<p>4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG</p> <p>4.1. Chỉ định điều trị</p> <p>...</p> <p>(g) Nhiễm trùng huyết...tác dụng diệt vi khuẩn đang gây nhiễm in vitro với nồng độ huyết thanh đạt được mức thích hợp.</p> <p>...</p> <p>(i) Viêm não do ký sinh trùng ... clindamycin kết hợp với pyrimethamin được thấy là có hiệu quả.</p> <p>...</p> <p>Trong thử nghiệm in vitro, những vi sinh vật nhạy cảm với clindamycin gồm...</p> <p>...</p>	Sửa lỗi dịch và cách diễn đạt
<p>4.2. Liều dùng và cách dùng</p> <p>...</p> <p>TỶ LỆ PHA KHI TRUYỀN TĨNH MẠCH VÀ TỐC ĐỘ TRUYỀN TĨNH MẠCH</p> <p>Nồng độ của clindamycin trong dung dịch pha loãng không nên quá 18mg/mL và TỐC ĐỘ TRUYỀN KHÔNG NÊN QUÁ 30 MG/PHÚT. Tốc độ truyền thông thường như sau:</p> <p>...</p> <p><i>(ký)</i></p>	<p>4.2. Liều dùng và cách dùng</p> <p>...</p> <p>Tỷ lệ pha khi truyền tĩnh mạch và tốc độ truyền tĩnh mạch</p> <p>Nồng độ của clindamycin trong dung dịch pha loãng không nên quá 18mg/mL và TỐC ĐỘ TRUYỀN KHÔNG NÊN QUÁ 30 MG/PHÚT. Tốc độ truyền thông thường như sau:</p> <p>...</p>	
<p>4.4. Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng</p>	<p>4.4. Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng</p> <p>Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm cả những phản ứng da nghiêm trọng như phản ứng thuốc kèm tăng bạch cầu ura eosin và những triệu chứng toàn thân (DRESS), hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì do nhiễm độc</p>	Cập nhật thông tin cảnh báo về các phản ứng quá mẫn

	<p>Dạng tiêm của thuốc Clindamycin phosphate có chứa alcol benzylic. Chất bảo quản alcol benzylic có liên quan tới các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, bao gồm “hội chứng thở hổn hển” và tử vong ở trẻ em... Nguy cơ xảy ra độc tính do alcol benzylic tùy thuộc vào lượng thuốc dùng và khả năng giải độc hóa chất của gan. Các trẻ sinh non và có trọng lượng thấp lúc sinh có thể dễ phát triển độc tính hơn.</p> <p>... Điều trị bằng thuốc kháng sinh làm thay đổi quần thể vi sinh của đại tràng... Trong các trường hợp vừa đến nặng, cần cân nhắc việc kiểm soát nước và chất điện giải, bổ sung protein, và điều trị với một kháng sinh có hiệu quả lâm sàng đối với viêm ruột kết do <i>Clostridium difficile</i>.</p> <p>Đo clindamycin không khuyến tán nhiều vào dịch não tuỷ, không nên dùng thuốc để điều trị viêm màng não.</p> <p>Nếu điều trị kéo dài, nên làm các xét nghiệm chẩn đoán gan và thận.</p> <p>Sử dụng clindamycin phosphate có thể dẫn đến phát triển quá mức các vi sinh vật kháng thuốc, đặc biệt là các nấm men.</p> <p>Tiêu chảy liên quan đến <i>Clostridium difficile</i> (<i>Clostridium difficile</i> associated diarrhea – CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng đối với hầu hết các</p>	<p>(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 4.3 Chống chỉ định và Mục 4.8 Tác dụng không mong muốn).</p> <p>Dạng tiêm của thuốc Clindamycin phosphate có chứa alcol benzylic. Chất bảo quản alcol benzylic có liên quan tới các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, bao gồm “hội chứng thở hổn hển” và tử vong ở trẻ em... Nguy cơ xảy ra độc tính do alcol benzylic tùy thuộc vào lượng thuốc dùng và khả năng giải độc hóa chất của gan và thận. Các trẻ sinh non và có trọng lượng thấp lúc sinh có thể dễ phát triển độc tính hơn.</p> <p>... Điều trị bằng thuốc kháng sinh làm thay đổi quần thể vi sinh của đại tràng... Trong các trường hợp vừa đến nặng, cần cân nhắc việc kiểm soát nước và chất điện giải, bổ sung protein, và điều trị với một kháng sinh có hiệu quả lâm sàng đối với viêm ruột kết do <i>Clostridium difficile</i>.</p> <p><i>q</i></p>	<p>khi sử dụng thuốc</p> <p>Đổi thứ tự các thông tin và sửa lỗi dịch thuật</p>
--	--	---	--

<p>chất kháng khuẩn, bao gồm clindamycin, và độ nghiêm trọng có thể từ tiêu chảy nhẹ đến viêm ruột kết dẫn đến tử vong. Điều trị bằng các chất kháng khuẩn sẽ làm thay đổi quần thể vi sinh tự nhiên của ruột dẫn tới sự phát triển quá mức của <i>C. difficile</i>. <i>Clostridium difficile</i> sinh ra độc tố A và B góp phần làm phát triển CDAD... Cần ghi bệnh án cẩn thận vì đã có báo cáo CDAD xảy ra trong hơn 2 tháng sau điều trị bằng kháng sinh.</p> <p>...</p>	<p>chất kháng khuẩn, bao gồm clindamycin, và độ nghiêm trọng có thể từ tiêu chảy nhẹ đến viêm ruột kết dẫn đến tử vong. Điều trị bằng các chất kháng khuẩn sẽ làm thay đổi quần thể vi sinh tự nhiên của ruột dẫn tới sự phát triển quá mức của <i>C. difficile</i>. <i>Clostridium difficile</i> sinh ra độc tố A và B góp phần làm phát triển CDAD... Cần ghi bệnh án cẩn thận vì đã có báo cáo CDAD xảy ra trong hơn 2 tháng sau điều trị bằng kháng sinh.</p> <p>Do clindamycin không khuyếch tán nhiều vào dịch não tuỷ, không nên dùng thuốc để điều trị viêm màng não.</p> <p>Nếu điều trị kéo dài, nên làm các xét nghiệm chẩn đoán gan và thận.</p> <p>Sử dụng clindamycin phosphate có thể dẫn đến phát triển quá mức các vi sinh vật không nhạy với thuốc, đặc biệt là các nấm men.</p> <p>...</p>	
<p>4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác</p> <p><u>Tác dụng đối kháng đã được thấy giữa clindamycin và erythromycin trong <i>in vitro</i>. Do có ý nghĩa đáng kể về lâm sàng, không nên dùng 2 thuốc này đồng thời.</u></p> <p>Clindamycin được chứng tỏ có đặc tính chẹn thần kinh cơ nên có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chẹn thần kinh cơ khác. Do vậy, cần thận trọng trên các bệnh nhân đang dùng các thuốc này.</p>	<p>4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác</p> <p><i>(*)</i></p> <p>Clindamycin được chứng tỏ có đặc tính chẹn thần kinh cơ nên có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chẹn thần kinh cơ khác. Do vậy, cần thận trọng trên các bệnh nhân đang dùng các thuốc này.</p> <p>Clindamycin được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và được chuyển hóa ít hơn bởi CYP3A5 thành chất chuyển hóa chính là clindamycin sulfoxide và chất chuyển hóa phụ là N-desmethylclindamycin. Vì vậy, các chất ức chế</p>	<p>Bỏ tương tác với erythromycin và cập nhật thông tin liên quan đến tương tác trên <i>in vitro</i> giữa macrolid nói chung và lincosamid trong mục 5.1</p> <p>Bổ sung thông tin tương tác với các</p>

	<p>của CYP3A4 và CYP3A5 có thể làm giảm độ thanh thải của clindamycin và các chất cảm ứng những isoenzyme này có thể làm tăng độ thanh thải của clindamycin. Khi có sự hiện diện của các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh, ví dụ như rifampicin, cần theo dõi việc giảm hiệu lực của thuốc.</p> <p>Các nghiên cứu trên <i>in vitro</i> cho thấy clindamycin không ức chế CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 hoặc CYP2D6 và chỉ ức chế CYP3A4 một cách vừa phải. Vì vậy, ít có khả năng có tương tác quan trọng trên lâm sàng giữa clindamycin và các thuốc được chuyển hóa bởi những enzyme CYP này khi dùng đồng thời.</p> <p>...</p>	chất chuyển hóa bởi các CYP.											
4.8 Tác dụng không mong muốn	<p>Tất cả các tác dụng không mong muốn liệt kê trên nhãn là theo phân loại Hệ thống/Cơ quan của MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Trong mỗi loại-tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự tần suất xuất hiện* rồi sau đó đến tầm quan trọng trên lâm sàng.</p> <p>Bảng các tác dụng không mong muốn</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Phân loại theo hệ cơ quan</th> <th>Thường gặp ≥1/100 đến <1/10</th> <th>Ít gặp ≥1/1000 đến <1/100</th> <th>Hiếm gặp ≥1/10000 đến <1/1000</th> <th>Rất hiếm gặp ≤1/10000</th> <th>Chưa xác định được tần suất (không thể ước tính từ eae dữ liệu eae sẵn)</th> </tr> </thead> </table>	Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp ≥1/100 đến <1/10	Ít gặp ≥1/1000 đến <1/100	Hiếm gặp ≥1/10000 đến <1/1000	Rất hiếm gặp ≤1/10000	Chưa xác định được tần suất (không thể ước tính từ eae dữ liệu eae sẵn)	<p>Sửa cách diễn đạt</p> <p>4.8 Tác dụng không mong muốn</p> <p>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 SOC, các tác dụng không mong muốn được trình bày với tần suất được liệt kê theo thứ tự giảm dần theo mức độ nghiêm trọng về mặt y học.</p> <p>Bảng các tác dụng không mong muốn</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Phân loại theo hệ cơ quan</th> <th>Thường gặp ≥1/100 đến <1/10</th> <th>Ít gặp ≥1/1000 đến <1/100</th> <th>Hiếm gặp ≥1/10000 đến <1/1000</th> <th>Tần suất chưa biết (không ước tính được bằng dữ liệu sẵn có)</th> </tr> </thead> </table>	Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp ≥1/100 đến <1/10	Ít gặp ≥1/1000 đến <1/100	Hiếm gặp ≥1/10000 đến <1/1000	Tần suất chưa biết (không ước tính được bằng dữ liệu sẵn có)
Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp ≥1/100 đến <1/10	Ít gặp ≥1/1000 đến <1/100	Hiếm gặp ≥1/10000 đến <1/1000	Rất hiếm gặp ≤1/10000	Chưa xác định được tần suất (không thể ước tính từ eae dữ liệu eae sẵn)								
Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp ≥1/100 đến <1/10	Ít gặp ≥1/1000 đến <1/100	Hiếm gặp ≥1/10000 đến <1/1000	Tần suất chưa biết (không ước tính được bằng dữ liệu sẵn có)									

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm đại tràng giả mạc				Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	viêm đại tràng giả mạc*			viêm đại tràng do <i>clostridium difficile</i> , nhiễm khuẩn âm đạo*	các TD KMM
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Tăng bạch cầu ura eosin		Mất bạch cầu hạt, <u>Giảm bạch cầu</u> , Giảm bạch cầu trung tính, Giảm tiểu cầu	Rối loạn máu và hệ bạch huyết	tăng bạch cầu ura eosin			mất bạch cầu hạt*, giảm bạch cầu trung tính*, giảm tiểu cầu*, giảm bạch cầu*	
Rối loạn hệ miễn dịch				Phản ứng dạng phản vệ, <u>Phản ứng thuốc với sự giả tăng bạch cầu ura eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS)</u>	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 hệ thần kinh	rối loạn vị giác				

Rối loạn tim†		Tình trạng tim ngừng đập, phổi ngừng thở, Hạ huyết áp				Rối loạn tim		ngừng tim-hô hấp§		
Rối loạn mạch máu†	Viêm tĩnh mạch huyết khối					Rối loạn mạch máu	viêm tắc tĩnh mạch†	giảm huyết áp§		
Rối loạn hệ tiêu hóa	Tiêu chảy, Đau bụng	Buồn nôn, Nôn		Viêm thực quản ‡, Loét thực quản ‡	Vàng da	Rối loạn hệ tiêu hóa	tiêu chảy	đau bụng, buồn nôn, nôn mửa	viêm thực quản ‡, loét thực quản ‡	
Rối loạn gan mật	Kết quả xét nghiệm ch�e nang gan bat thường					Rối loạn gan mật			vàng da†	
Rối loạn da và mô dưới da	Ban dat sần	Mày đay	Hồng ban đa dạng, Ngứa	Hoại tử biểu bì gây độc, Hội chứng Steven Johnson, Viêm da tróc vảy, Viêm da phồng		Rối loạn da và mô dưới da	ban sần	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 ura eosin

				rộp, Phát ban dạng sởi, Nhiễm khuẩn âm đạo; Ngoại ban mủ toàn thân cấp tính (AGEP)				và những triệu chứng toàn thân (DRESS)*, ngoại ban mủ toàn thân cấp tính (AGEP)*, phù mạch*, viêm da tróc vảy*, viêm da bong nước*, ban dạng sởi*	
Phản ứng tại chỗ tiêm và các rối loạn chung †		Đau, áp-xe		Kích ứng tại chỗ tiêm	Các rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc	đau†, áp xe tại chỗ tiêm†		khó chịu ở chỗ tiêm†	
* Loại CIOMS III: Rất thường gấp ≥1/10 ($\geq 10\%$); Thường gấp ≥1/100 đến <1/10 ($\geq 1\%$ và $<10\%$); Ít Gặp ≥1/1000 đến <1/100 ($\geq 0,1\%$ và $<1\%$); Hiếm gặp ≥1/10.000 đến <1/1000 ($\geq 0,01\%$ và $<0,1\%$); Rất hiếm gặp <1/10.000 ($<0,01\%$)					Kết quả kiểm tra/xét nghiệm	xét nghiệm chức năng gan bất thường			
† Các tác dụng không mong muốn của thuốc chỉ áp dụng cho dạng tiêm					*ADR được xác định sau khi thuốc lưu hành				
‡ Các tác dụng không mong muốn chỉ áp dụng cho dạng uống					†ADR chỉ áp dụng cho các dạng thuốc tiêm				
... § Các trường hợp hiếm gặp đã được báo cáo sau khi tiêm qua tĩnh mạch quá nhanh (xem mục 4.2 Liều dùng và cách dùng).					‡ADR chỉ áp dụng cho các dạng thuốc uống				
...									

<p>5 CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC</p> <p>5.1 Các đặc tính dược lực học</p>	<p>5 CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC</p> <p>5.1 Các đặc tính dược lực học</p> <p>Cơ chế tác dụng</p> <p>Clindamycin là một kháng sinh lincosamid úc 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 phosphate bất hoạt trong thử nghiệm <i>in vitro</i>, sự thủy phân nhanh chóng trên <i>in vivo</i> chuyển đổi hợp chất này thành clindamycin có hoạt tính kháng khuẩn. Ở các liều thường dùng, clindamycin biểu hiện hoạt tính kìm khuẩn trên <i>in vitro</i>.</p> <p>Tác dụng dược lực</p> <p>Hiệu lực của thuốc liên quan đến khoảng thời gian có nồng độ thuốc cao hơn nồng độ úc chế tối thiểu (MIC) đối với tác nhân gây bệnh (%T/MIC).</p> <p>Kháng thuốc</p> <p>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 <i>in vitro</i> 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 chứng vi khuẩn phân lập kháng macrolid. Kháng thuốc cảm ứng có thể được chứng minh với một xét nghiệm cây 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 đầy thuốc chủ động. Có sự kháng chéo hoàn toàn giữa clindamycin và lincomycin. Cũng như với nhiều</p>	<p>Bổ sung các thông tin cơ chế tác dụng, tác dụng dược lực, kháng thuốc và cập nhật thông tin phản ứng tính kháng khuẩn</p>
--	---	--

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

Các cầu khuẩn gram dương ái khí, gồm:

- Tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*);

Tụ cầu da (*Staphylococcus epidermidis*) (các chủng sinh men penicillinase và không sinh men penicillinase);

Trong thử nghiệm trên *in vitro*, một số chủng tụ cầu kháng erythromycin ban đầu đã nhanh chóng kháng clindamycin.

- Liên cầu *Streptococci* (ngoại trừ *Streptococcus faecalis*);

Phé cầu (*Pneumococci*).

Các trực khuẩn gram âm kỵ khí, gồm:

- Loài *Bacteroides* (gồm nhóm *Bacteroides fragilis* và nhóm *Bacteroides melaninogenicus*);
- Loài *Fusobacterium*.

Các trực khuẩn gram dương kỵ khí không tạo nha bào, gồm:

Propionibacterium

Eubacterium

Loài *Actinomyces*

Các cầu khuẩn gram dương kỵ khí vi hiếu khí, gồm:

Loài *Peptococcus*;

Loài *Peptostreptococcus*;

Liên cầu vi ái khí.

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*)

Clostridia: *Clostridia* kháng clindamycin nhiều hơn hầu hết các vi khuẩn ký khí. Hầu hết các *Clostridium perfringens* nhạy cảm, nhưng các loài khác như *Clostridium sporogenes* và *Clostridium tertium* thì thường kháng clindamycin.

Cần làm xét nghiệm về khả năng nhạy cảm. Kháng chéo giữa clindamycin và lincomycin đã được chứng minh. Đối kháng nhau giữa clindamycin và erythromycin được chứng minh.

- *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*

Các 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 của chuyên gia khi tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương chưa rõ ràng do chưa chắc chắn về việc sử dụng thuốc điều trị đối 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 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 úc 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	≤15
Ví 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 các ví khuẩn kỵ khí dựa vào phương pháp pha loãng trên môi trường thạch agar.

Một báo cáo “Nhạy” (S) cho thấy rằng tác nhân gây bệnh có khả năng cao bị úc 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> ATCC 29741	2–8 ^a	NA
<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

^aKhoảng MIC đối với các vi khuẩn kỵ khí dựa vào phương pháp pha loãng trên môi trường thạch agar.

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 dien giải độ nhạy của EUCAST
cho Clindamycin**

	Điểm gãy MIC (mg/L)	Điểm gãy đường kính vòng vô khuẩn (mm) ^a	
Sinh vật	S \leq	R >	S \geq
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,25	0,5	22
Nhóm <i>Streptococcus</i> A, B, C và G	0,5	0,5	17
<i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i>	0,5	0,5	19
Nhóm <i>Viridans</i> <i>streptococci</i>	0,5	0,5	19
Vi khuẩn Gram dương kỵ khí	4	4	NA
Vi khuẩn Gram âm ky khí	4	4	NA
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5	0,5	20
Đĩa có chứa 2 mcg 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)

	<table border="1"> <tr> <td><i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213</td><td>0,06–0,25</td><td>23-29</td></tr> <tr> <td><i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619</td><td>0,03–0,125</td><td>22-28</td></tr> </table> <p>ATCC® là một thương hiệu đã đăng ký của Bảo tàng giống chuẩn vi sinh Hoa Kỳ</p>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	23-29	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,125	22-28	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,06–0,25	23-29						
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,03–0,125	22-28						
5.2 Các đặc tính dược động học	<p>Các nghiên cứu nồng độ thuốc trong huyết thanh trên 24 người tình nguyện trưởng thành bình thường <u>được</u> uống liều clindamycin hydrochlorid 150 mg cho thấy clindamycin nhanh chóng hấp thu sau khi uống... Sự hấp thu của một liều uống gần như hoàn toàn (90%) và <u>chỉ định</u> thuốc đồng thời khi ăn không làm thay đổi đáng kể các nồng độ thuốc trong huyết thanh; các mức nồng độ thuốc trong huyết thanh không thay đổi và có thể dự đoán theo bệnh nhân và liều dùng... Các nồng độ trong huyết thanh vượt quá nồng độ úc chế tối thiểu (MIC) đối với đa số các vi sinh vật chỉ định trong ít nhất <u>6</u> giờ sau khi dùng liều khuyến cáo. Clindamycin phân bố khắp trong dịch và các mô của cơ thể (trong cả xương). Thời gian bán thải sinh học trung bình là 2,4 giờ...</p> <p style="text-align: right;">...</p>	Sửa cách diễn đạt						
6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC	<p>6.1 Danh mục tá dược</p> <p><u>Đung</u> <u>dịch</u> <u>tiêm</u> <u>clindamycin</u> <u>phosphat</u> <u>chứa</u> <u>cá</u> <u>tá</u> <u>được</u> <u>sau:</u> alcol benzylic, dinatri edetat, natri hydroxid,</p>	Bổ sung thông tin về chuyển hóa thuốc trên in vitro bởi các CYP						
5.2 Các đặc tính dược động học	<p>Các nghiên cứu nồng độ thuốc trong huyết thanh trên 24 người tình nguyện trưởng thành bình thường uống liều clindamycin hydrochlorid 150 mg cho thấy clindamycin nhanh chóng hấp thu sau khi uống... Sự hấp thu của một liều uống gần như hoàn toàn (90%) và <u>dùng</u> thuốc đồng thời khi ăn không làm thay đổi đáng kể các nồng độ thuốc trong huyết thanh; các mức nồng độ thuốc trong huyết thanh không thay đổi và có thể dự đoán theo bệnh nhân và liều dùng... Các nồng độ trong huyết thanh vượt quá nồng độ úc chế tối thiểu (MIC) đối với đa số các vi sinh vật <u>mà</u> <u>thuốc</u> <u>có</u> <u>chỉ</u> <u>định</u> <u>trong</u> <u>ít</u> <u>nhất</u> <u>sáu</u> <u>giờ</u> <u>sau</u> <u>khi</u> <u>dùng</u> <u>liều</u> <u>khuyến</u> <u>cáo</u>. Clindamycin phân bố khắp trong dịch và các mô của cơ thể (trong cả xương). Các nghiên cứu <i>in vitro</i> ở gan người và các microsome đường ruột đã cho thấy rằng clindamycin chủ yếu bị oxy hóa bởi CYP3A4, với sự đóng góp nhỏ từ CYP3A5 để tạo thành clindamycin sulfoxide và một chất chuyển hóa phụ, N-desmethylclindamycin. Thời gian bán thải sinh học trung bình là 2,4 giờ...</p> <p>...</p>	Sửa lại cách diễn						
6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC	<p>6.1 Danh mục tá dược</p> <p>Alcol benzylic, dinatri edetat, natri hydroxid, nước cất pha tiêm.</p>							

nước cất pha tiêm.		đạt
6.2 Tương kỵ ... Ampicillin, phenytoin natri, các barbiturat, aminophyllin, calci gluconate ,	6.2 Tương kỵ ... Ampicillin, phenytoin natri, các barbiturat, aminophyllin, calci gluconat ,	Sửa cách việt hóa tên hoạt chất
6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 2-8°C (Bảo quản trong tủ lạnh. Không đông lạnh)	6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 2°C-8°C (Bảo quản trong tủ lạnh. Không đông lạnh)	Sửa cách diễn đạt
6.5 Tính chất và dung lượng đóng gói Dalacin C dung dịch tiêm 300 mg/2 ml: Hộp 1 ống 2 ml Dalacin C dung dịch tiêm 600 mg/4 ml: Hộp 1 ống 4 ml ...	Quy cách đóng gói Dalacin C dung dịch tiêm 300 mg/2 mL: Hộp 1 ống 2 mL ...	Bỏ quy cách đóng gói cho dung dịch tiêm 600mg/4mL vì đây là HDSD riêng cho dung dịch tiêm 300mg/2mL
<u>LPD Title: Clindamycin phosphate</u> <u>LPD date: Nov 28, 2013</u> <u>Country: Vietnam</u> <u>Reference CDS version: 11.0</u> <u>Reference CDS date: Nov 14, 2013</u>	 LPD Date: August 23 , 2017 Reference CDS Date: July 14, 2017 ® Registered trademark	Sửa cách trình bày