

R<sub>x</sub> Thuốc bán theo đơn



# Ciprobay®

Ciprofloxacin 250/500/750

Viên nén bao phim

Kháng sinh phổ rộng

### Thành phần

#### Hoạt chất:

Ciprobay 250 mg: 1 viên bao film chứa 250 mg ciprofloxacin dưới dạng hydrochloride.

Ciprobay 500 mg: 1 viên bao film chứa 500 mg ciprofloxacin dưới dạng hydrochloride.

Ciprobay 750 mg: 1 viên bao film chứa 750 mg ciprofloxacin dưới dạng hydrochloride.

#### Tá dược:

Lõi viên thuốc: Cellulose microcrystalline, Crospovidone, tinh bột ngô, Magnesium stearate, Silica colloidal anhydrous.

Vỏ bao phim: Hypromellose, Macrogol 4000, Titanium dioxide (E171)

#### Mô tả sản phẩm

##### Ciprofloxacin 250mg:

Viên nén bao phim có dạng hình tròn, màu trắng hơi ngả vàng, một mặt khắc "CIP 250", mặt kia khắc logo Bayer. Viên thuốc có thể bẻ thành hai nửa bằng nhau.

##### Ciprofloxacin 500mg:

Viên nén bao phim có dạng hình thuôn dài, màu trắng hơi ngả vàng, một mặt khắc "CIP 500", mặt kia khắc chữ "BAYER". Viên thuốc có thể bẻ thành hai nửa bằng nhau.

##### Ciprofloxacin 750mg:

Viên nén bao phim có dạng hình thuôn dài, màu trắng hơi ngả vàng, một mặt khắc "CIP 750", mặt kia khắc chữ "BAYER".

#### Chỉ định

CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG CÓ BIẾN CHỨNG VÀ KHÔNG CÓ BIẾN CHỨNG DO CÁC TÁC NHÂN GÂY BỆNH NHẠY CẢM VỚI CIPROFLOXACIN.

- Nhiễm trùng đường hô hấp: Ciprofloxacin có thể được dùng trong điều trị viêm phổi do *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *E.coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Branhamella*, *Legionella* spp. và *Staphylococcus*.
- Nhiễm trùng tai giữa (viêm tai giữa) và các xoang quanh mũi (viêm xoang), đặc biệt nguyên nhân do vi khuẩn Gram âm, kể cả *Pseudomonas aeruginosa* hay do *Staphylococci*.
- Nhiễm trùng mắt
- Nhiễm trùng thận và/hoặc đường tiết niệu
- Nhiễm trùng cơ quan sinh dục, kể cả viêm phần phụ, bệnh lậu và viêm tiền liệt tuyến
- Nhiễm trùng ổ bụng (như nhiễm trùng đường tiêu hóa hoặc đường mật, viêm phúc mạc)
- Nhiễm trùng da và mô mềm
- Nhiễm trùng xương và khớp
- Nhiễm trùng huyết
- Nhiễm trùng hoặc có nguy cơ nhiễm trùng (dự phòng) trên bệnh nhân bị suy giảm hệ miễn dịch (ví dụ bệnh nhân đang dùng thuốc suy giảm miễn dịch hoặc giảm bạch cầu).
- Khử trùng đường ruột có chọn lọc ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.
- Dự phòng các trường hợp nhiễm trùng xâm lấn do *Neisseria meningitidis*.

#### Trẻ em

Ciprofloxacin có thể sử dụng cho trẻ em cho điều trị lựa chọn thứ 2 hoặc thứ 3 trong các nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng và viêm thận-bể thận do *Escherichia coli* (độ tuổi được áp dụng trong các thử nghiệm lâm sàng: 1-17 tuổi) và cho điều trị viêm phổi cấp nặng do bệnh xơ nang (cystic fibrosis) đi kèm với *Pseudomonas aeruginosa* (độ tuổi được áp dụng trong các thử nghiệm lâm sàng: 5-17 tuổi).

Việc điều trị chỉ nên bắt đầu sau khi đã đánh giá cẩn thận giữa lợi ích / nguy cơ do thuốc có thể có những tác dụng không mong muốn liên quan đến khớp và / hoặc các mô xung quanh.

Các thử nghiệm lâm sàng trên trẻ em đã được thực hiện trong những chỉ định nêu trên. Đối với những chỉ định khác, kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế.

#### Bệnh than lây truyền qua đường hô hấp (sau phơi nhiễm) ở người lớn và trẻ em:

Làm giảm tần suất bệnh mới hoặc giảm sự tiến triển của bệnh khi có phơi nhiễm với trực khuẩn than *Bacillus anthracis* trong không khí.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Liều lượng

Trừ khi thuốc được kê toa theo cách khác, liều hàng ngày sau đây được đề nghị:

##### Người lớn:

**Bảng 1: Liều khuyến cáo mỗi ngày của Ciprobay đường uống trên bệnh nhân người lớn**

Các chỉ định	Liều mỗi ngày của Ciprofloxacin (tính theo mg) đối với Viên nén bao phim Ciprobay
Nhiễm trùng đường hô hấp (tùy mức độ nặng nhẹ và vi khuẩn gây bệnh)	Mỗi lần 500 mg, ngày 2 lần tới mỗi lần 750 mg, ngày 2 lần
Nhiễm trùng tiết niệu: - cấp, không biến chứng - viêm bàng quang ở phụ nữ (tiền mãn kinh) - có biến chứng	- Mỗi lần 250 mg, ngày 2 lần tới mỗi ngày 500 mg, ngày 2 lần - Liều duy nhất 500 mg - Mỗi lần 500 mg, ngày 2 lần tới mỗi lần 750 mg, ngày 2 lần
Nhiễm trùng đường sinh dục - lậu chưa có biến chứng (bao gồm nhiễm trùng bên ngoài bộ phận sinh dục) - viêm phần phụ, viêm tuyến tiền liệt, viêm mào tinh hoàn – tinh hoàn.	- Mỗi lần 500 mg, ngày 1 lần - Mỗi lần 500 mg, ngày 2 lần tới mỗi lần 750 mg, ngày 2 lần
Tiêu chảy - <i>Salmonella</i> spp - <i>Shigella</i> spp - <i>Vibrio</i> spp	Mỗi lần 500 mg, ngày 2 lần
Nhiễm trùng khác (xem phần chỉ định)	Mỗi lần 500 mg, ngày 2 lần
Nhiễm trùng rất trầm trọng, đe dọa tính mạng, như - Nhiễm trùng tái phát trong bệnh xơ nang (cystic fibrosis) - Nhiễm trùng xương và khớp - Nhiễm trùng huyết - Viêm phúc mạc Đặc biệt khi có sự hiện diện của <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> hoặc <i>Streptococcus</i>	Mỗi lần 750 mg, ngày 2 lần.
Bệnh than (sau phơi nhiễm)	Mỗi lần 500 mg, ngày 2 lần
Dự phòng các trường hợp nhiễm trùng xâm lấn do <i>Neisseria meningitidis</i>	Mỗi lần 500 mg, ngày 1 lần

#### Trẻ em và thiếu niên

**Bảng 2: Liều khuyến cáo mỗi ngày của Ciprobay đường uống ở bệnh nhân trẻ em và thiếu niên**

Các chỉ định	Liều mỗi ngày của ciprofloxacin (tính theo mg) đối với Ciprobay đường uống
Các nhiễm trùng trong bệnh xơ nang	20 mg/kg thể trọng x 2 lần mỗi ngày (tối đa 750mg/liều )
Các nhiễm trùng đường tiêu có biến chứng và viêm thận bể thận	10 - 20 mg/kg thể trọng x 2 lần mỗi ngày (tối đa 750mg/liều )

#### Thông tin thêm trên những bệnh nhân đặc biệt

##### ▶ Trẻ em và thiếu niên

Liều dùng khuyến cáo: xem Bảng 2

##### ▶ Người lớn tuổi (trên 65 tuổi)

Những bệnh nhân lớn tuổi nên dùng liều càng thấp càng tốt tùy theo mức độ nặng nhẹ của bệnh và độ thanh lọc creatinine (Xem mục "Bệnh nhân suy gan, suy thận").

##### ▶ Bệnh nhân suy gan, suy thận

Người lớn:

1. Bệnh nhân suy thận

**Bảng 3: Liều khuyến cáo với bệnh nhân suy thận**

Độ thanh thải creatinin [mL/phút/1.73 m <sup>2</sup> ]	Creatinin huyết thanh [μmol/l]	Tổng liều uống mỗi ngày của ciprofloxacin
30 đến 60	123.76 đến 167.98	Tối đa 1000 mg
Dưới 30	>176.80	Tối đa 500 mg

2. Các bệnh nhân suy thận đang chạy thẩm tách

Đối với các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin trong khoảng từ 30-60 mL/phút/1.73m<sup>2</sup> (suy thận vừa phải) hoặc nồng độ creatinin huyết thanh từ 123.76 đến 167.98 μmol/l, liều dùng ciprofloxacin đường uống tối đa hàng ngày là 800 mg.

Đối với các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 mL/phút/1.73m<sup>2</sup> (suy thận nặng) hoặc creatinin huyết thanh lớn hơn hoặc bằng 176.80 μmol/l, liều dùng ciprofloxacin đường uống hàng ngày tối đa là 400 mg khi thẩm tách, những ngày sau khi thẩm tách.

3. Bệnh nhân suy thận đang thẩm tách màng bụng liên tục ngoại trú (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis - CAPD)

Liều dùng ciprofloxacin đường uống hàng ngày tối đa là 500 mg (Mỗi lần 500mg, ngày 1 lần hoặc mỗi lần 250 mg, ngày 2 lần).

4. Bệnh nhân suy gan

Trên các bệnh nhân có chức năng gan suy giảm, không cần chỉnh liều.

5. Các bệnh nhân suy gan và suy thận

Đối với các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin trong khoảng từ 30-60mL/phút/1.73m<sup>2</sup> (suy thận mức vừa phải) hoặc nồng độ creatinin huyết thanh từ 123.76 đến 167.98 μmol/l, liều dùng ciprofloxacin đường uống hàng ngày tối đa là 1000 mg.

Đối với các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 mL/phút/1.73m<sup>2</sup> (suy thận nặng) hoặc creatinin huyết thanh lớn hơn hoặc bằng 176.80 μmol/l, liều dùng ciprofloxacin đường uống hàng ngày tối đa là 500 mg.

**Trẻ em**

Chưa có nghiên cứu về liều dùng ở trẻ em có suy giảm chức năng thận và/hoặc suy giảm chức năng gan.

**Cách dùng:**

Uống nguyên viên thuốc với một ít nước. Thuốc được uống không phụ thuộc vào giờ ăn.

Nếu uống thuốc lúc bụng đói, hoạt chất có thể được hấp thụ nhanh hơn. Không nên dùng đồng thời Ciprobay với các sản phẩm từ bơ sữa hay các đồ uống bổ sung khoáng chất (như sữa tươi, sữa chua, nước cam bổ sung thêm calci) (xem mục "Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác").

Nếu bệnh nhân không thể uống được viên nén do mức độ trầm trọng của bệnh hoặc các nguyên nhân khác, khởi đầu điều trị được khuyến cáo bằng ciprofloxacin dạng dịch tiêm truyền sau đó có thể tiếp tục với Ciprofloxacin đường uống.

**Thời gian điều trị**

Thời gian điều trị tùy thuộc vào độ trầm trọng của bệnh, diễn biến về lâm sàng và về vi trùng học. Cần điều trị tiếp tục tối thiểu 3 ngày sau khi hết sốt hoặc hết triệu chứng lâm sàng. Thời gian điều trị trung bình:

Người lớn:

- 1 ngày trong trường hợp lậu cấp và viêm bàng quang cấp không biến chứng.
- đến 7 ngày trong nhiễm trùng thận, đường tiết niệu và ổ bụng.
- suốt toàn bộ giai đoạn giảm bạch cầu của bệnh nhân bị giảm sức đề kháng
- tối đa 2 tháng trong viêm tuỷ xương
- và 7-14 ngày trong tất cả những nhiễm khuẩn khác.

Điều trị tối thiểu 10 ngày trong nhiễm khuẩn do *Streptococcus* vì nguy cơ xảy ra biến chứng muộn. Nhiễm trùng do *Chlamydia spp.* nên được điều trị tối thiểu 10 ngày.

**Trẻ em và thiếu niên**

- Bệnh xơ nang

Đối với viêm phổi cấp nặng của bệnh xơ nang do nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* ở trẻ em (độ tuổi từ 5 – 17 tuổi), thời gian điều trị là 10 -14 ngày.

- Nhiễm trùng đường tiết niệu nặng và viêm thận bể thận
- Đối với nhiễm trùng đường tiết niệu nặng và viêm thận-bể thận do *Escherichia coli*, thời gian điều trị từ 10 – 21 ngày.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với ciprofloxacin hoặc các quinolone khác hay bất kỳ các tá dược (xem mục "Danh mục các tá dược"). Dùng đồng thời ciprofloxacin với tizanidine (xem mục "Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác").

**Cảnh báo và thận trọng**

**Nhiễm trùng nặng và nhiễm trùng do vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn kỵ khí**

Trong việc điều trị các trường hợp nhiễm trùng nặng, nhiễm tụ cầu khuẩn (*Staphylococci*) và nhiễm trùng do vi khuẩn kỵ khí, Ciprobay phải dùng phối hợp với các thuốc kháng khuẩn thích hợp.

**Nhiễm trùng phế cầu khuẩn *Streptococcus pneumoniae***

Không khuyến cáo dùng Ciprobay trong việc điều trị nhiễm phế cầu khuẩn do hiệu quả điều trị nhiễm *Streptococcus pneumoniae* còn hạn chế.

**Nhiễm trùng đường sinh dục**

Nhiễm trùng đường sinh dục có thể do dòng lậu cầu khuẩn (*Neisseria gonorrhoea*) kháng thuốc fluoroquinolon. Trong trường hợp nhiễm trùng đường sinh dục do hoặc nghi ngờ do lậu cầu khuẩn (*Neisseria gonorrhoea*), điều quan trọng là cần thu thập các thông tin về tần suất kháng thuốc ciprofloxacin tại địa phương và xác định được độ nhạy cảm với thuốc dựa vào các test thử.

**Rối loạn tim mạch**

Ciprobay có liên quan đến các trường hợp kéo dài đoạn QT (xem mục "Tác dụng không mong muốn"). Do phụ nữ có xu hướng có khoảng QT dài hơn so với nam giới, những bệnh nhân này có thể nhạy cảm hơn với các thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT. Bệnh nhân cao tuổi cũng có thể nhạy cảm với những tác dụng của thuốc trên khoảng QT hơn. Cần thận trọng khi sử dụng Ciprobay cùng với những loại thuốc có thể làm kéo dài khoảng QT (ví dụ như các thuốc chống loạn nhịp tim loại IA hoặc loại III, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các kháng sinh macrolid, các thuốc chống loạn thần) (xem mục "Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác"), hoặc trên những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ của việc kéo dài khoảng QT hoặc gây xoắn đỉnh (ví dụ như hội chứng khoảng QT dài bẩm sinh, mất cân bằng điện giải chưa được điều chỉnh như tình trạng giảm kali máu hoặc hạ maggesi máu và bệnh lý về tim như suy tim, nhồi máu cơ tim hoặc nhịp tim chậm).

**Trẻ em và thiếu niên**

Tương tự như các thuốc khác cùng nhóm, Ciprofloxacin có thể gây đau khớp tại những khớp lớn chịu trọng lực trên động vật chưa trưởng thành. Phân tích các dữ liệu an toàn hiện có về việc sử dụng Ciprofloxacin ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi, trong đó đa số trường hợp là bệnh xơ nang, chưa đưa ra bất kỳ bằng chứng nào về các thương tổn ở sụn và khớp có liên quan đến thuốc.

Ngoài việc sử dụng thuốc để điều trị viêm phổi cấp nặng do bệnh xơ nang gây ra bởi nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* (trẻ em từ 5 – 17 tuổi), nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng và nhiễm trùng thận-bể thận do *Escherichia coli* (trẻ em từ 1 – 17 tuổi), và bệnh than (sau phơi nhiễm), chưa có nghiên cứu về việc sử dụng Ciprobay cho những chỉ định khác. Kinh nghiệm lâm sàng cho việc sử dụng thuốc trong những chỉ định khác còn hạn chế.

**Tăng mẫn cảm**

Trong vài trường hợp, tăng mẫn cảm và phản ứng dị ứng có thể xảy ra ngay liều dùng đầu tiên (xem mục "Tác dụng không mong muốn") và nên thông báo cho bác sĩ biết ngay lập tức.

Phản ứng phản vệ/dạng phản vệ trong những trường hợp rất hiếm gặp có thể tiến triển đến sốc đe dọa sinh mạng, trong vài trường hợp xảy ra sau khi dùng lần đầu (xem mục "Tác dụng không mong muốn"). Trong những trường hợp này phải ngưng Ciprobay, cần tiến hành điều trị nội khoa (ví dụ điều trị sốc).

**Hệ tiêu hóa**

Trong trường hợp bị tiêu chảy nặng hoặc kéo dài trong hoặc sau khi điều trị, cần tham khảo bác sĩ do triệu chứng này có thể che dấu một bệnh lý đường tiêu hóa nghiêm trọng (viêm đại tràng giả mạc đe dọa sinh mạng có thể gây tử vong) cần được điều trị ngay (xem mục "Tác dụng không mong muốn"). Trong trường hợp này phải ngưng Ciprobay và tiến hành điều trị thích hợp (ví dụ vancomycin, uống 250 mg x 4 lần/ngày). Chống chỉ định dùng những thuốc ức chế nhu động ruột trong trường hợp này.

**Hệ gan mật**

Các trường hợp hoại tử gan và suy gan đe dọa tính mạng đã được báo cáo với Ciprobay. Trong các biến cố có bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng nào của bệnh gan (như chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, ngứa hoặc căng cứng bụng), cần phải ngừng thuốc (xem mục "Tác dụng không mong muốn").

Có thể có tăng tạm thời các transaminase, phosphatase... kiểm hoặc vàng da do ứ mật, đặc biệt trên các bệnh nhân có tổn thương gan trước đó, những người điều trị bằng Ciprobay, (xem "Tác dụng không mong muốn")

**Hệ cơ xương**

Cần sử dụng thận trọng Ciprobay trên các bệnh nhân bị bệnh nhược cơ, do các triệu chứng có thể trầm trọng hơn. Viêm gân và đứt gân (chủ yếu trên gân Achilles), đôi khi ở cả hai bên, có thể xảy ra với Ciprobay, thậm chí trong vòng 48 giờ điều trị đầu tiên. Viêm và đứt gân có thể xảy ra trong khoảng thời gian cho đến vài tháng sau khi

ngừng điều trị với Ciprobay. Nguy cơ bệnh lý về gân có thể tăng lên ở người cao tuổi hoặc trên bệnh nhân điều trị đồng thời với các corticosteroid.

Nếu có bất cứ dấu hiệu nào của viêm gân (ví dụ sưng đau, viêm) nên ngưng sử dụng ciprofloxacin và tham khảo bác sĩ. Nên lưu ý giữ cho chân bị tổn thương được nghỉ ngơi và tránh những vận động không thích hợp (do có thể làm tăng nguy cơ đứt gân cơ).

Cần thận trọng khi sử dụng Ciprobay ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn gân có liên quan đến điều trị với quinolone.

#### Hệ thần kinh

Ciprobay, giống như các quinolon khác, có thể khởi phát cơn co giật hoặc hạ thấp ngưỡng co giật. Ở những bệnh nhân động kinh và bị rối loạn thần kinh trung ương trước đó (ví dụ ngưỡng động kinh thấp, tiền căn động kinh, giảm lưu lượng máu não, cấu trúc não bị tổn thương hoặc đột quỵ), chỉ dùng Ciprobay khi đã cân nhắc lợi hại giữa tác dụng cải thiện của thuốc và nguy cơ do những bệnh nhân này có thể bị nguy hiểm vì những tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương. Đã có báo cáo về các trường hợp động kinh liên tục (xem mục "*Tác dụng không mong muốn*"). Nếu xảy ra co giật, cần ngừng sử dụng Ciprobay.

Các phản ứng trên tâm thần có thể xảy ra thậm chí ngay sau liều đầu tiên của kháng sinh fluoroquinolon, bao gồm cả Ciprobay. Một số hiếm trường hợp, trầm cảm hoặc các phản ứng loạn thần có thể tiến triển tới việc xuất hiện ý tưởng/ý nghĩ tự sát và hành vi tự gây nguy hiểm cho bản thân, ví dụ như các trường hợp cố gắng tự tử hoặc tự tử thành công (xem mục "*Tác dụng không mong muốn*"). Trong các biến cố mà bệnh nhân có bất kỳ phản ứng nào như vậy, cần ngưng ngay Ciprobay và áp dụng các biện pháp điều trị phù hợp.

Đã có báo cáo về các trường hợp có bệnh lý đa dây thần kinh cảm giác hoặc cảm giác vận động dẫn tới dị cảm, giảm cảm giác, loạn cảm hoặc yếu cơ trên các bệnh nhân dùng fluoroquinolon, bao gồm cả Ciprobay. Cần khuyến cáo các bệnh nhân đang điều trị Ciprobay phải báo cáo cho các bác sĩ trước khi tiếp tục trị liệu nếu xuất hiện các triệu chứng bệnh thần kinh như đau, cảm giác bỏng rát, đau nhói, tê hay yếu cơ (xem mục "*Tác dụng không mong muốn*").

#### Da và các bộ phận liên quan

Ciprofloxacin có thể gây ra các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng. Bệnh nhân đang uống Ciprobay nên tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời hoặc tia cực tím quá nhiều. Nên ngưng điều trị nếu có hiện tượng nhạy cảm ánh sáng (ví dụ phản ứng da giống như phỏng) (xem mục "*Tác dụng không mong muốn*").

#### Cytochrome P450:

Ciprofloxacin gây ức chế ở mức độ vừa phải enzym CYP 450 1A2. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc khác cùng chuyển hoá qua hệ thống enzym (như tizanidine, theophylline, methylxantines, caffeine, ropinirole, duloxetine, clozapine, olanzapine). Nồng độ các thuốc này trong huyết thanh và các tác dụng không mong muốn đặc trưng của thuốc có thể tăng lên do tác dụng ức chế chuyển hoá, đào thải của Ciprofloxacin (Xem mục "*Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*").

#### Tương tác với các test thử

Trong các nghiên cứu *in vitro*, hiệu lực của ciprofloxacin có thể gây ảnh hưởng đến các test nuôi cấy *Mycobacterium tuberculosis* do thuốc ức chế sự phát triển của mycobacterium, tạo ra kết quả âm tính giả trong các mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân có sử dụng Ciprobay.

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

##### Các thuốc gây kéo dài khoảng QT

Tương tự như các quinolon khác, cần thận trọng khi sử dụng Ciprobay trên các bệnh nhân đang dùng các thuốc làm kéo dài khoảng QT (ví dụ các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, các kháng sinh macrolid, các thuốc chống loạn thần) (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng*").

##### Phức chất gây chelat hoá

Dùng đồng thời Ciprobay và các thuốc chứa cation đa hoá trị hay các khoáng chất bổ sung (như calcium, magnesium, nhôm, sắt), các chất gắn phosphate polymer (như sevelamer, lanthanum carbonate), sucralfate hay antacids và các thuốc đệm cao (như viên didanosine) có chứa magnesium, nhôm, calcium sẽ làm giảm hấp thu của ciprofloxacin. Do vậy, nên uống Ciprobay trước 1-2 giờ hoặc ít nhất là 4 giờ sau khi uống các chế phẩm trên. Ngoại trừ các antacid thuộc nhóm ức chế thụ thể H2.

##### Thức ăn và các sản phẩm từ bơ sữa

Không nên dùng đồng thời ciprofloxacin với các sản phẩm từ bơ sữa hay các đồ uống bổ sung khoáng chất (như sữa tươi, sữa chua, nước cam bổ sung calci) do nguy cơ làm giảm hấp thu của Ciprobay. Tuy nhiên, với calci cung

cấp từ bữa ăn thì ảnh hưởng không đáng kể đến hấp thu ciprofloxacin.

#### Probenecid

Probenecid cản trở sự bài tiết qua thận của Ciprobay. Dùng đồng thời các thuốc chứa probenecid với ciprofloxacin làm gia tăng nồng độ ciprofloxacin trong huyết thanh.

#### Metoclopramide

Làm tăng hấp thu của ciprofloxacin và giảm thời gian đạt đến nồng độ tối đa. Không quan sát thấy ảnh hưởng trên tính sinh khả dụng của ciprofloxacin.

#### Omeprazole

Dùng đồng thời ciprofloxacin và các thuốc chứa Omeprazole gây giảm nhẹ nồng độ Cmax và AUC của ciprofloxacin.

#### Tizanidine

Một nghiên cứu lâm sàng trên người khoẻ mạnh cho thấy khi dùng kèm với ciprofloxacin thì nồng độ của tizanidine trong huyết thanh tăng lên (nồng độ Cmax tăng 7-lần, khoảng tăng: 4 tới 21-lần; AUC tăng: 10 lần, khoảng tăng: 6 tới 24 lần). Kèm theo đó là nguy cơ hạ huyết áp và tác dụng an thần (xem mục "*Cytochrome P450*" trong mục "*Cảnh báo và thận trọng*"). Không dùng đồng thời các thuốc chứa tizanidine với Ciprobay, xem mục "*Chống chỉ định*".

#### Theophylline

Dùng đồng thời ciprofloxacin và các thuốc chứa theophylline có thể gây ra sự gia tăng ngoại ý nồng độ theophylline trong huyết thanh. Điều này có thể gây ra tác dụng không mong muốn do theophylline, trong rất hiếm các trường hợp các tác dụng không mong muốn này có thể đe dọa sinh mạng hoặc gây tử vong. Nếu buộc phải dùng đồng thời hai loại thuốc này, nên kiểm tra nồng độ theophylline trong huyết thanh và nên giảm liều theophylline thích hợp (Xem mục "*Cytochrome P450*" trong mục "*Cảnh báo và thận trọng*").

#### Các dẫn xuất xanthine khác

Đã có báo cáo về tăng nồng độ các dẫn xuất xanthine trong huyết thanh khi dùng đồng thời ciprofloxacin với các thuốc có caffeine hoặc pentoxifylline (oxpentifylline).

#### Phenytoin

Thay đổi nồng độ huyết thanh của phenytoin (tăng hoặc giảm) đã được quan sát trên các bệnh nhân dùng đồng thời Ciprobay và phenytoin. Để tránh làm giảm sự kiểm soát co giật do giảm nồng độ phenytoin và để tránh các tác dụng không mong muốn do quá liều phenytoin khi ngưng dùng Ciprobay trên bệnh nhân sử dụng đồng thời cả hai thuốc, cần giám sát điều trị phenytoin bao gồm cả đo nồng độ phenytoin huyết thanh, trong và ngay sau liệu trình phối hợp Ciprobay và phenytoin

#### Methotrexate

Sự vận chuyển của methotrexate trong ống thận có thể bị ức chế khi dùng đồng thời với Ciprobay và làm tăng nồng độ của thuốc này trong huyết thanh. Điều này có thể làm tăng nguy cơ gặp các phản ứng độc hại của methotrexate. Do đó cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ khi dùng đồng thời với Ciprobay.

#### NSAID

Từ các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật, người ta thấy phối hợp quinolone (các chất ức chế men gyrase) liều rất cao với vài thuốc kháng viêm không steroid (ngoại trừ acetylsalicylic acid) có thể gây ra co giật.

#### Cyclosporin

Người ta ghi nhận có sự gia tăng thoáng qua nồng độ creatinine huyết thanh khi dùng đồng thời các thuốc chứa ciprofloxacin và cyclosporin. Vì lẽ đó, cần phải theo dõi thường xuyên nồng độ creatinine huyết thanh (hai lần/tuần) cho những bệnh nhân này.

#### Các chất đối vận vitamin K

Việc dùng đồng thời Ciprobay với thuốc đối vận vitamin K có thể làm tăng tác dụng chống đông của thuốc này. Nguy cơ này có thể thay đổi theo các yếu tố như nhiễm trùng tiềm ẩn, tuổi và tổng trạng bệnh nhân, do đó rất khó đánh giá sự góp phần của ciprofloxacin vào việc làm tăng INR (international normal ratio). Cần kiểm tra INR thường xuyên trong và ngay sau khi điều trị Ciprobay với các chất đối vận vitamin K (ví dụ như warfarin, acenocoumarol, hoặc fluindione).

#### Các thuốc điều trị đái tháo đường dùng đường uống

Đã có báo cáo về các trường hợp hạ đường huyết khi sử dụng đồng thời Ciprobay và các thuốc uống điều trị đái tháo đường, chủ yếu là các sulfonylurea (ví dụ: glibenclamid, glimepirid), có lẽ do làm tăng tác dụng của các thuốc uống điều trị đái tháo đường (xem mục "*Tác dụng không mong muốn*").

#### Duloxetine

Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng dùng đồng thời duloxetine với các chất ức chế mạnh CYP450 1A2 isozyme như fluvoxamine có thể làm tăng AUC và Cmax của duloxetine. Mặc dù hiện tại chưa có dữ liệu lâm sàng về khả năng tương tác với ciprofloxacin, nhưng có

thể xảy ra ảnh hưởng tương tự khi dùng kèm (xem mục "Cytochrome P450" trong mục "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

**Ropinirole**

Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy việc sử dụng đồng thời ropinirole với ciprofloxacin, chất ức chế vừa phải isozyme CYP 450 1A2, sẽ làm tăng thêm 60% Cmax, và tăng 84% AUC của ropinirole. Nên kiểm tra các tác dụng không mong muốn có liên quan đến ropinirole trong và ngay sau khi dùng phối hợp thuốc này với Ciprobay (xem mục "Cytochrome P450" trong mục "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

**Lidocaine**

Nghiên cứu trên người khoẻ mạnh đã chứng minh rằng dùng các thuốc chứa lidocaine kèm với ciprofloxacin làm giảm độ thanh thải của lidocaine tính mạch xoang 22%. Tuy lidocaine dung nạp tốt nhưng có thể sẽ xảy ra tương tác có liên quan đến các tác dụng ngoại ý khi dùng đồng thời lidocaine với ciprofloxacin.

**Clozapine**

Nồng độ clozapine và N-desmethylozapine tăng 29% và 31% tương ứng sau 7 ngày dùng phối hợp ciprofloxacin 250mg và clozapine. Cần theo dõi lâm sàng và hiệu chỉnh liều clozapine thích hợp trong và ngay sau khi phối hợp Ciprobay với clozapine (xem mục "Cytochrome P450" trong mục "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

**Sildenafil**

Nồng độ Cmax và AUC của sildenafil tăng gấp hai lần trên người khoẻ mạnh sau khi uống đồng thời 50mg thuốc này và 500mg ciprofloxacin. Do đó, cần thận trọng và cần nhắc giữa nguy cơ và lợi ích khi kê đơn phối hợp Ciprobay với sildenafil.

**Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú**

**Phụ nữ có thai**

Các dữ liệu hiện có về việc sử dụng ciprofloxacin trên phụ nữ mang thai cho thấy không có độc tính gây dị tật cũng như độc tính trên thai/trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu

trên động vật cũng không cho thấy độc tính trên sinh sản. Dựa trên cơ sở các nghiên cứu trên động vật, không thể loại trừ thuốc có thể gây tổn thương sụn khớp của bào thai (xem "Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng"), do vậy không khuyến cáo sử dụng Ciprobay trong thai kỳ.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy bất kỳ bằng chứng tác dụng gây quái thai (dị tật) (xem mục "Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng").

**Phụ nữ cho con bú**

Ciprofloxacin được bài tiết qua sữa mẹ. Không khuyến cáo sử dụng Ciprobay cho bà mẹ trong thời kỳ cho con bú do nguy cơ có thể gây tổn thương khớp. Nên ngừng cho con bú khi sử dụng Ciprofloxacin.

**Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc**  
Fluoroquinolone, bao gồm ciprofloxacin có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc do tác dụng lên hệ thần kinh trung ương (CNS) (Xem mục "Tác dụng không mong muốn"). Đặc biệt khi uống rượu kèm theo.

**Tác dụng không mong muốn**

**Các tác dụng phụ (ADRs) thường gặp nhất dựa trên tất cả các nghiên cứu lâm sàng về ciprofloxacin (uống, tiêm truyền) được phân loại theo các xếp loại III của CIOMS về tần suất (toàn bộ n=51621 bệnh nhân).**

Tần suất các tác dụng không mong muốn báo cáo khi dùng Ciprobay được tóm tắt trong bảng dưới đây. Trong mỗi nhóm, tác dụng không mong muốn được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

**Tần suất được mô tả như sau:**

Rất thường gặp (≥ 1/10);  
thường gặp (≥ 1/100 và ≤ 1/10);  
không thường gặp (≥ 1/1,000 và ≤ 1/100);  
hiếm gặp (≥ 1/10,000 và ≤ 1/1,000); rất hiếm gặp (≤ 1/10,000);  
Những tác dụng không mong muốn chỉ được phát hiện trong quá trình lưu hành thuốc, và là những tác dụng không ước tính được tần suất, được liệt kê trong phần "Không rõ".

**Bảng 4: Các tác dụng không mong muốn**

Hệ cơ quan	Thường gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh		Bội nhiễm nấm	Viêm ruột kết do kháng sinh (rất hiếm khi gây tử vong)		
Rối loạn hệ huyết và bạch huyết		Tăng bạch cầu ưa eosin	Giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu,	Thiếu máu tan huyết, mất bạch cầu hạt, giảm huyết cầu (đe dọa tính mạng), giảm tuỷ xương (đe dọa tính mạng)	
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng dị ứng, phù dị ứng/phù mạch	Phản ứng phản vệ, shock phản vệ (đe dọa tính mạng), phản ứng giống bệnh huyết thanh.	
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng		Giảm sự thèm ăn và thức ăn ăn vào	Tăng đường máu Hạ đường huyết		
Rối loạn tâm thần		Tăng hoạt động tâm thần vận động/ kích động	Lú lẫn và mất định hướng, phản ứng lo lắng, giấc mơ bất thường, trầm cảm (có thể có khả năng tiến triển thành hành vi tự gây thương tích ví dụ như có ý tưởng/suy nghĩ và nỗ lực tự sát hoặc tự sát thành công), ảo giác	Phản ứng loạn tâm thần (có thể có khả năng tiến triển thành hành vi tự gây thương tích, ví dụ như có ý tưởng/suy nghĩ và nỗ lực tự sát hoặc tự sát thành công)	
Rối loạn hệ thần kinh		Đau đầu, choáng váng, rối loạn mất ngủ, rối loạn vị giác	Rối loạn cảm giác, giảm cảm giác, run, động kinh (bao gồm cả trạng thái động kinh), chóng mặt	Đau nửa đầu, rối loạn điều phối, rối loạn khứu giác, tăng cảm giác, tăng áp lực nội sọ (già u não)	Bệnh lý dây thần kinh ngoại biên và bệnh đa dây thần kinh
Rối loạn về mắt			Rối loạn thị lực	Rối loạn màu sắc	
Rối loạn về tai và mê đạo			Ù tai, giảm thính lực	Nghe kém	
Rối loạn về tim			Tim đập nhanh		Đoạn QT kéo dài, loạn nhịp thất, xoắn đỉnh *
Rối loạn mạch máu			Giãn mạch, hạ huyết áp, ngất	Viêm mạch	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			Khó thở (bao gồm cả bệnh hen)		
Rối loạn tiêu hoá	Buồn nôn Tiêu chảy	Nôn, đau bụng, khó tiêu, đầy hơi		Viêm tụy	
Rối loạn gan-mật		Tăng men transaminase, tăng bilirubin	Suy gan, vàng da, viêm gan (không phải do nhiễm trùng)	Hoại tử tế bào gan (rất hiếm khi tiến triển dẫn tới suy gan đe dọa đến tính mạng)	

Hệ cơ quan	Thường gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
Rối loạn về da và các mô dưới da		Phát ban, ngứa, nổi mề đay	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, mụn rộp	Điểm xuất huyết, ban đỏ đa dạng, ban đỏ nút, hội chứng Stevens-Johnson (có thể nguy hiểm đến tính mạng), hoại tử biểu bì nhiễm độc (có thể nguy hiểm đến tính mạng).	Phát ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương		Đau khớp	Đau cơ, viêm khớp, tăng trương lực cơ, chuột rút	Yếu cơ, viêm gân, đứt gân (thường gặp gân achille), làm nặng hơn triệu chứng của chứng nhược cơ nặng.	
Rối loạn thận và tiết niệu		Tổn thương thận	Suy thận, đái máu, sỏi thận, viêm ống thận kẽ		
Rối loạn chung và tại chỗ tiêm truyền	Phản ứng tại vị trí tiêm truyền	Đau không đặc hiệu, mệt mỏi, sốt	Phù, đỏ mề hôi (tăng tiết mồ hôi)	<i>Dáng đi bất thường</i>	
Xét nghiệm thăm dò		Tăng phosphatase kiềm trong máu	Nồng độ bất thường của prothrombin, tăng amylase		Tăng INR (ở các bệnh nhân điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K)

\* những biến cố được báo cáo trong giai đoạn lưu hành thuốc và được quan sát chủ yếu trên những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ kéo dài đoạn QT (xem mục "*Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*").

Các tác dụng ngoại ý sau hay gặp hơn ở nhóm bệnh nhân dùng dạng tiêm truyền hoặc dùng liên tục (từ dạng tiêm tới dạng uống):

Thường gặp:	Nôn, tăng thoáng qua nồng độ men transaminase, phát ban
Không thường gặp:	Giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu, lú lẫn và mất định hướng, ảo giác, rối loạn cảm giác, động kinh, chóng mặt, rối loạn thị giác, giảm thính lực, tim đập nhanh, giãn mạch, hạ huyết áp, tổn thương gan thoáng qua, vàng da, suy thận, phù.
Hiếm gặp:	Giảm bạch cầu, giảm tủy xương, shock phản vệ, phản ứng loạn tâm thần, đau nửa đầu, rối loạn khứu giác, nghe kém, viêm mạch, viêm tụy, hoại tử gan, điểm xuất huyết, đứt gân.

#### Trẻ em

Tần suất mới bệnh khớp đề cập ở trên được thu thập từ những dữ liệu trong các nghiên cứu trên người lớn. Các báo cáo về bệnh khớp khá phổ biến ở trẻ em (xem mục "*Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*")

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

#### Quá liều và cách xử lý

Ngoài những biện pháp cấp cứu thường quy, cần theo dõi chức năng thận, bao gồm cả pH nước tiểu, acid hóa nước tiểu, nếu cần thiết, để phòng ngừa tình thể niệu. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ. Chỉ có một lượng nhỏ (<10%) ciprofloxacin được thải trừ bằng cách thẩm tách máu hoặc thẩm tác màng bụng.

#### Đặc điểm dược lý học

#### Đặc điểm dược lực học

#### Cơ chế tác dụng

Ciprofloxacin có hoạt tính *in vitro* chống lại với phổ rộng cả vi khuẩn gram âm và gram dương. Tác dụng diệt khuẩn của ciprofloxacin gây ra do ức chế các enzym topoisomerase type II của vi khuẩn (enzym DNA gyrase) và topoisomerase IV là loại enzym cần thiết cho quá trình sao chép, phiên mã, sửa chữa và tái tổ hợp DNA.

#### Cơ chế kháng thuốc

Trong các nghiên cứu *in vitro* sự đề kháng với ciprofloxacin khá phổ biến do các đột biến tại vị trí đích trên enzym topoisomerase IV và gyrase ADN của vi khuẩn qua các đột biến đa chiều. Những đột biến đơn lẻ có thể chỉ làm giảm tính nhạy cảm với thuốc chứ không gây đề kháng trên lâm sàng, nhưng đột biến đa chiều có thể gây đề kháng thuốc trên lâm sàng và gây kháng chéo với các thuốc trong nhóm quinolone.

Cơ chế đề kháng làm bất hoạt các kháng sinh khác bằng các hàng rào thẩm thấu (phổ biến đối với *Pseudomonas aeruginosa*) và cơ chế bơm ra ngoài có thể ảnh hưởng đến tính nhạy cảm với ciprofloxacin. Cũng đã có báo cáo đề kháng thuốc qua trung gian Plasmid gây ra do gen *qnr*. Cơ chế đề kháng làm bất hoạt penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, macrolides, và tetracyclines không gây

ảnh hưởng đến tác dụng kháng khuẩn của Ciprofloxacin. Hiện tại chưa rõ liệu có đề kháng chéo Ciprofloxacin với các nhóm kháng khuẩn khác hay không. Các chủng có đề kháng với các thuốc này có thể vẫn nhạy cảm với Ciprofloxacin.

Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) thường không vượt quá 2 lần nồng độ ức chế tối thiểu (MIC).

#### Độ nhạy cảm in vitro với Ciprofloxacin

Tần suất kháng thuốc mắc phải có thể thay đổi về địa lý và với thời gian đối với các chủng được lựa chọn, cần lưu ý đến các thông tin về kháng thuốc ở địa phương, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng. Nên tham khảo ý kiến bác sĩ nếu trong khu vực có nghi ngờ xuất hiện kháng thuốc.

Trên *in vitro* đã cho thấy các chủng vi khuẩn sau đây thường nhạy cảm với Ciprofloxacin:

#### Chủng ái khí gram (+):

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* (nhạy cảm với methicillin)  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococcus spp.*

#### Chủng ái khí Gram (-)

*Aeromonas spp*  
*Brucella spp.*  
*Citrobacter koseri*  
*Francisella tularensis*  
*Haemophilus ducreyi*  
*Haemophilus influenzae*  
*Legionella spp*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria meningitidis*  
*Pasteurella spp.*  
*Samonella spp.*  
*Shigella spp.*  
*Vibrio spp*  
*Yersinia pestis*

#### Vi khuẩn kỵ khí

*Mobiluncus*

#### Vi khuẩn khác

*Chlamydia trachomatis*  
*Chlamydia pneumoniae*  
*Mycoplasma hominis*  
*Mycoplasma pneumoniae*

Các chủng sau đây cho thấy mức độ nhạy cảm khác nhau với Ciprofloxacin: *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*.

Các chủng được coi là đã kháng với Ciprofloxacin:

*Staphylococcus aureus* (đề kháng methicillin) và *Stenotrophomonas maltophilia*, *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, vi khuẩn kỵ khí (Trừ *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*)

#### Đặc điểm dược động học

#### Hấp thu

Sau uống liều đơn viên nén 250 mg, 500 mg và 750 mg Ciprobay được hấp thu nhanh và hoàn toàn, chủ yếu tại ruột non và đạt nồng độ tối đa trong máu sau 1-2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối đạt khoảng 70 -80%. Nồng độ tối đa trong huyết tương ( $C_{max}$ ) và tổng diện tích dưới đường cong (AUC) tăng tương ứng với liều dùng.

### **Phân bố**

Khả năng gắn kết với protein của Ciprofloxacin là thấp (20 – 30%), và thuốc có mặt trong huyết tương phần lớn là dạng không ion hoá. Ciprofloxacin có thể khuếch tán tự do ra bên ngoài thành mạch. Thể tích phân bố thuốc ở mức ổn định là 2 -3 L/kg thể trọng cơ thể cho thấy ciprofloxacin có thể thâm nhập vào các mô và đạt đến nồng độ vượt trên nồng độ tương ứng trong huyết thanh.

### **Chuyển hoá**

Đã xác định có một lượng nhỏ 4 chất chuyển hoá gồm: desethyleneciprofloxacin (M1), sulphociprofloxacin (M 2), oxociprofloxacin (M 3), và formylciprofloxacin (M 4). Trên *in vitro*, các chất chuyển hoá từ M 1 đến M3 có hoạt tính kháng khuẩn tương tự hoặc thấp hơn hoạt tính kháng khuẩn của acid nalidixic. M4, hiện diện với lượng nhỏ nhất, có hoạt tính kháng khuẩn trên *in vitro* tương đương norfloxacin.

### **Thải trừ**

Ciprofloxacin được chuyển hoá chủ yếu dưới dạng không chuyển hoá qua thận và một lượng nhỏ ngoài thận.

### **Trẻ em**

Trong các nghiên cứu trên trẻ em,  $C_{max}$  và AUC là các chỉ số không phụ thuộc vào tuổi. Không quan sát thấy có sự tăng đáng kể  $C_{max}$  và AUC dùng liều cao (10mg/kg/TID). Trên 10 trẻ bị nhiễm trùng nặng dưới 1 tuổi,  $C_{max}$  sau 1 giờ tiêm tĩnh mạch với liều 10mg/kg là 6,1mg/L (từ 4,6 – 8,3 mg/L); đối với nhóm trẻ từ 1 đến 5 tuổi, chỉ số  $C_{max}$  là 7,2 mg/L. Giá trị AUC là 17,4 mg\*h/L ( từ 11,8 – 32,0 mg\*h/L) và từ 16,5mg\*h/L (từ 11,0 – 23,8 mg\*h/L) ở các nhóm tuổi tương ứng nêu trên. Những giá trị này nằm trong khoảng đã được báo cáo đối với người lớn ở liều điều trị. Dựa trên dân số, phân tích về dược động học trên các bệnh nhân là trẻ em với nhiều loại nhiễm trùng khác nhau, thời gian bán huỷ được dự đoán là khoảng 4 đến 5 giờ và sinh khả dụng của dung dịch treo dùng đường uống là khoảng 60%.

### **Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**

#### **Độc tính cấp**

Độc tính cấp của ciprofloxacin dùng đường uống được đánh giá là rất thấp. Theo từng loài, liều gây chết 50% ( $LD_{50}$ ) sau tiêm tĩnh mạch là 125 – 290 mg/kg.

#### **Độc tính mạn**

► Các nghiên cứu về dung nạp lâu dài trên 6 tháng Liều dùng tới 500 mg/kg và cả liều 30 mg/kg được dung nạp mà không gây ảnh hưởng tới khí và chuột riêng cho từng loại. Có sự thay đổi ở ống lượn xa của thận ở nhóm khi dùng liều cao nhất (90 mg/kg).

#### **Gây ung thư**

Trong các nghiên cứu về khả năng gây ung thư trên chuột nhắt (21 tháng tuổi) và chuột lớn (24 tháng) với liều cao tới khoảng 1000mg/kg thể trọng/ngày trên chuột nhắt và 125 mg/kg thể trọng/ngày trên chuột lớn (liều tăng đến 250mg/kg thể trọng/ngày sau 22 tuần), không phát xuất hiện bất kỳ bằng chứng khả năng gây ung thư ở bất kỳ liều nào.

#### **Độc tính trên sự sinh sản**

► Các nghiên cứu trên khả năng sinh sản của chuột Ciprofloxacin không gây ảnh hưởng lên khả năng sinh sản, sự phát triển trong tử cung và sự phát triển sau khi sinh, cũng như trên khả năng sinh sản của thế hệ F1.

► Các nghiên cứu độc tính trên phôi thai

Chưa phát hiện bằng chứng gây độc cho phôi hoặc gây quái thai của ciprofloxacin.

► Sự phát triển trước và sau khi sinh trên chuột

Chưa phát hiện bất cứ ảnh hưởng nào của thuốc đến sự phát triển trước và sau khi sinh của loài vật này. Ở cuối giai đoạn nuôi, các điều tra bệnh sử cũng không chỉ ra bất cứ dấu hiệu nào về tổn thương khớp ở các con vật ít tuổi.

#### **Đột biến gen**

8 thử nghiệm với ciprofloxacin trên *in vitro* về biến đổi gen đã được thực hiện.

Mặc dù kết quả của 2 trong số 8 thử nghiệm *in vitro* này (bao gồm Nghiên cứu đột biến gen gây u bạch huyết trên chuột (Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay) và Nghiên cứu nuôi cấy tế bào gan chuột đã thay đổi DNA (Rat Hepatocyte Primary Culture DNA Repair Assay)) là dương tính, tất cả các thử nghiệm *in vivo* hệ thống đều cho kết quả âm tính.

#### **Các nghiên cứu về độ an toàn cho khớp**

Cũng như các chất ức chế men gyrase khác, ciprofloxacin gây tổn thương các khớp lớn, chịu trọng lực của cơ thể trên các loài vật chưa trưởng thành.

Mức độ tổn thương sụn rất khác nhau tùy thuộc vào tuổi, loài, và liều dùng; mức độ tổn thương có thể được giảm bớt nếu giảm lực đè lên các khớp. Các nghiên cứu trên động vật trưởng thành (chuột, chó) cho thấy không có tổn thương sụn. Trong một nghiên cứu trên chó săn, sử dụng ciprofloxacin liều cao (từ 1,3 đến 3,5 lần liều điều trị) gây

thay đổi khớp sau 2 tuần điều trị, những thay đổi này vẫn còn tồn tại sau 5 tháng. Ở liều điều trị, không thấy những ảnh hưởng nêu trên.

### **Hạn dùng**

60 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không sử dụng thuốc quá hạn ghi trên bao bì

### **Điều kiện bảo quản**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C (dưới 86°F)

### **Quy cách đóng gói**

Hộp 1 vỉ chứa 10 viên bao film

#### **Để xa tầm 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:**

Bayer Pharma AG.

51368 Leverkusen, CHLB Đức

Ngày duyệt nội dung tóm tắt sản phẩm: 10/01/2012

Ciprobay Tab/CCDS16/100112/PI VN01

Bayer