

TRUNG TÂM TƯ VẤN Y TẾ
CÔNG TY SẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 27/02/2019

MẪU NHÃN THUỐC ĐĂNG KÝ



HAMEDI
 Rx Thuốc kê đơn
LYFOMIN
 Fosfomycin 400mg

Thành phần/ Composition:
 Fosfomycin.....400mg
 (as fosfomycin calcium hydrate)

Cách dùng/ Direction for use:
 1. Cắt theo gạch/ Cut the sachet along the dotted line.
 2. Đổ vào cốc/ Empty contents into a glass.
 3. Thêm nước nguội/ Add boiled and cooled water.
 4. Lắc và uống ngay/ Stir well and drink immediately.

Số lô SX/ Lot No:
 HD/ Exp. date:

Sản xuất tại:
 Cty CP Dược VTYT Hà Nam

GMP WHO

Bột pha hỗn dịch

LYFOMIN
 Fosfomycin 400mg

HAMEDI
 Rx Thuốc kê đơn
LYFOMIN

Fosfomycin 400mg

GMP WHO

Hộp 6 gói bột pha hỗn dịch

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác: Xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Thành phần: Mỗi gói chứa:
 Fosfomycin.....400mg
 (dưới dạng fosfomycin calcium hydrate)
 Tã được:.....vd 1 gói

Tiêu chuẩn: TCCS.
 Bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Sản xuất tại:
 Cty CP Dược VTYT Hà Nam
 Lũm CN Hoàng Đông,
 Duyệt Tiên, Hà Nam

BẾ XÀ NHÃN TRÊN HẸM BỐC NHỮNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC KHI DÙNG

HAMEDI
 Rx Prescription drug
LYFOMIN

Fosfomycin 400mg

GMP WHO

Box of 6 granules sachets

Indications, contraindications, interactions, pregnancy and breastfeeding information: See the leaflet enclosed.

Composition: Each sachet contains:
 Fosfomycin.....400mg
 (as fosfomycin calcium hydrate)
 Excipients:.....qs. 1 sachet

Specification: In-House.
 Storage: Keep in a dry place, protect from light, temperature below 30°C.

Manufactured by:
 Hà Nam Medicines JSC
 Hoàng Đông Industrial Zone, Duyệt Tiên, Hà Nam

SDK/ Reg No:
 Số lô SX/ Lot No:
 NSX/ Mfg. date:
 HD/ Exp. date:

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
 READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE

MẪU NHÃN THUỐC ĐĂNG KÝ

		 <p>Thành phần/ Composition: Fosfomycin.....400mg (as fosfomycin calcium hydrate)</p> <p>Cách dùng/ Direction for use: 1. Cắt theo gach/ Cut the sachet along the dotted line. 2. Đổ vào cốc/ Empty contents into a glass. 3. Thêm nước nguội/ Add boiled and cooled water. 4. Lắc và uống ngay/ Stir well and drink immediately.</p> <p>Số lô SX/ Lot No: HD/ Exp. date:</p> <p>Sản xuất tại: City CP Dược VTYT Hà Nam</p>	
	<p>Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác: Xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.</p>		<p>Composition: Each sachet contains: Fosfomycin.....400mg (as fosfomycin calcium hydrate) Excipients:.....q.s. 1 sachet</p> <p>Indications, contraindications, dosage, administration and other information: See the leaflet enclosed.</p>
	<p>Tiêu chuẩn: TCCS. Bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.</p> <p>Sản xuất tại: City CP Dược VTYT Hà Nam Duy Tiến, Hà Nam</p>		<p>Specification: In-House.</p> <p>Storage: Keep in a dry place, protect from light, temperature below 30°C.</p> <p>Manufactured by: Hà Nam Medicines JSC Hàng Trống, Hà Nam Zone, Duy Tiến, Hà Nam</p> <p>SPK/ Reg No: Số lô SX/ Lot No: NSX/ Mfg. date: HD/ Exp. date:</p> <p>KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE</p>



MẪU NHÃN THUỐC ĐĂNG KÝ

<p>LYFOMIN Fosfomycin 400mg</p>	 <p>HAMEDI Rx Thuốc kê đơn LYFOMIN Fosfomycin 400mg</p>   <p>Bột pha hỗn dịch</p>	 <p>Thành phần/ Composition: Fosfomycin.....400mg (as fosfomycin calcium hydrate)</p> <p>Cách dùng/ Direction for use: 1. Cắt theo gach/ Cut the sachet along the dotted line. 2. Đổ vào cốc/ Empty contents into a glass. 3. Thêm nước nguội/ Add boiled and cooled water. 4. Lắc và uống ngay/ Stir well and drink immediately.</p> <p>Số lô SX/ Lot No: HD/ Exp. date:</p> <p>Sản xuất tại: Cty CP Dược VTYT Hà Nam</p>	
<p>HAMEDI Rx Thuốc kê đơn LYFOMIN Fosfomycin 400mg</p>	<p>Thành phần: Mỗi gói chứa: Fosfomycin.....400mg (dưới dạng fosfomycin calcium hydrat) Tá dược:.....vd 1 gói</p> <p>Chỉ định: chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác. Xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.</p> <p>Tiêu chuẩn: TCSS. Bào quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.</p> <p>Sản xuất tại: Cty CP Dược VTYT Hà Nam Cụm CN Hoàng Đông, Duy Tiên, Hà Nam</p> <p>ĐỀ XA TAY TAY THE EM ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG</p>	<p>HAMEDI Rx Prescription drug LYFOMIN Fosfomycin 400mg</p>   <p>Box of 18 granules sachets</p>	<p>Composition: Each sachet contains: Fosfomycin.....400mg (as fosfomycin calcium hydrate) Excipients:.....q.s. 1 sachet</p> <p>Indications, contraindications, dosage, administration and other information: see the leaflet enclosed.</p> <p>Specification: In-House. KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE</p> <p>Storage: Keep in a dry place, protect from light, temperature below 30°C.</p> <p>Manufactured by: Ha Nam Medicines JSC Hoàng Đông Industria Zone, Duy Tiên, Ha Nam</p> <p>SDK/ Reg No: Số lô SX/ Lot No: NSX/ Mfg. date: HD/ Exp. date:</p>



Rx Thuốc kê đơn



LYFOMIN

(Fosfomycin 400 mg)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN

Mỗi gói bột pha hỗn dịch có chứa:

Thành phần hoạt chất: Fosfomycin (dưới dạng fosfomycin calcium hydrat) 400 mg

Thành phần tá dược: Xanthan gum, natri clorid, sucralose, cellulose vi tinh thể, saccharose, aerosil, bột hương hoa quả.

DẠNG BÀO CHẾ

Bột pha hỗn dịch

Bột khô tơi, phân tán trong nước tạo dịch có vị ngọt, mùi thơm.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 gói, 12 gói, 18 gói

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Nhóm các kháng sinh khác

Mã ATC: J01XX01

Cơ chế tác dụng: Fosfomycin là kháng sinh phổ rộng, có nguồn gốc từ acid phosphonic. Nó ức chế enzyme phosphoenolpyruvat transferase, xúc tác sự hình thành acid n-acetylmuramic từ n-acetyl aminoglucose và phosphoenolpyruvat. Acid N-acetylmuramic là acid cần thiết cho sự hình thành peptidoglycan, một thành phần thiết yếu của thành tế bào vi khuẩn. Fosfomycin có tác dụng chủ yếu là diệt khuẩn.

Phổ tác dụng:

Fosfomycin có phổ tác dụng rộng. *In vitro* thuốc có tác động các vi khuẩn Gram dương, Gram âm, đặc biệt các vi khuẩn thường gây viêm nhiễm đường tiết niệu như *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* nhạy cảm hoặc kháng meticillin, *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* and *Nesseria* spp. Tuy nhiên trong thực tế có một vài chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng lại thuốc và *Bacteroides* không nhạy cảm. *In vivo* tính hiệu quả đã xác định được với *E. coli* và *Enterococcus faecalis*. Ngoài nhiễm trùng đường tiết niệu và đường tiêu hóa, fosfomycin còn được dùng ở nhiều nước trên thế giới dạng đơn độc hoặc kết hợp với các kháng sinh khác để điều trị có kết quả (81,1%) nhiễm vi khuẩn Gram dương và/hoặc Gram âm bao gồm viêm phổi và các viêm nhiễm hô hấp khác, viêm cột tủy, viêm màng não, tai, mũi họng, nhiễm khuẩn ngoại, sản phụ khoa, nhiễm khuẩn huyết, viêm khớp, viêm hạch cổ, nhiễm khuẩn mắt, nhiễm khuẩn bàn chân ở người đái tháo đường.

Cơ chế kháng thuốc: Kháng Fosfomycin dựa trên cơ chế sau:

- Fosfomycin được vận chuyển vào trong tế bào vi khuẩn dựa vào 2 hệ thống bơm vận chuyển



khác nhau (hệ thống vận chuyển glycerin-3-phosphate và hexose-6). Trong *Enterobacteriaceae*, hệ thống vận chuyển glycerin-3-phosphate biến đổi mà fosfomycin không còn được vận chuyển vào tế bào nữa.

- Một cơ chế mã hoá plasmid khác xảy ra ở *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. và *Acinetobacter* spp. dựa trên sự có mặt của một protein, sự chuyển hóa fosfomycin và mối liên hệ với glutathion (GSH).

- Cơ chế kháng thuốc của *Staphylococci* theo cơ chế mã hoá plasmid cũng xảy ra. Tuy nhiên cơ chế chính xác vẫn chưa được nghiên cứu rõ.

- Giới hạn giữa việc kháng thuốc và nhạy cảm của *Enterobacteriaceae*: vi khuẩn nhạy cảm (S) < 32 mcg/ml, vi khuẩn kháng thuốc (R) > 32 mcg/ml

- Tính nhạy cảm của thuốc: Tỷ lệ kháng thuốc thay đổi theo từng địa phương và theo thời gian. Cần có thông tin tại từng địa phương về tình trạng kháng thuốc - đặc biệt là với các bệnh nhiễm trùng nặng. Nếu hiệu quả của fosfomycin là nghi ngờ do tình hình kháng thuốc của địa phương thì nên tư vấn điều trị bởi các chuyên gia. Đặc biệt là trong trường hợp bị nhiễm trùng nghiêm trọng hoặc thất bại điều trị, nên làm kháng sinh đồ.

Do đó, trong thực hành lâm sàng, khó có thể dùng fosfomycin đơn độc nhưng cho đến nay không thấy kháng chéo hoặc tính đối kháng giữa fosfomycin với các kháng sinh khác. Fosfomycin thường có tác dụng hiệp đồng với một số kháng sinh, đặc biệt với nhóm kháng sinh ức chế các bước cuối trong tổng hợp thành tế bào vi khuẩn (như nhóm β -lactam), aminoglycosid, macrolid, tetracyclin, cloramphenicol, rifamycin và lincomycin, chống lại *Enterococcus*, *Staphylococcus* kháng methicilin và *Enterobacteria*. Một số nghiên cứu còn cho thấy khi phối hợp fosfomycin với kháng sinh nhóm aminoglycosid có thể làm giảm độc tính trên thận của aminoglycosid.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Thuốc có tỷ lệ liên kết protein huyết tương thấp, khoảng 2,16%

Sau khi uống liều 40 mg/ kg cân nặng, các thông số dược động học của thuốc được thể hiện dưới bảng sau:

Nồng độ thuốc trong máu ($\mu\text{g/ml}$)			T_{\max} (giờ)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	Nồng độ thuốc trong nước tiểu (0-6 giờ)
1 giờ	3 giờ	6 giờ			
2,95	6,40	2,06	3	6,40	9,53%

Fosfomycin calci hấp thu kém qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng theo đường uống chỉ đạt 30-40%. Thức ăn làm giảm sinh khả dụng và thải trừ của thuốc nhưng không làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Sau khi uống 4 giờ liều 1 g, nồng độ thuốc tối đa trong máu là 7 mcg/ml. Thuốc không gắn vào protein huyết tương.

Phân bố:

Fosfomycin có trọng lượng phân tử nhỏ (138), do đó xâm nhập vào mô và dịch cơ thể dễ dàng, thường đạt nồng độ giữa 20-50% nồng độ huyết thanh.

Trong dịch não tủy: khoảng 20% nồng độ thuốc trong huyết thanh, cao hơn nếu có viêm màng não.

Trong dịch màng phổi: 7-43% nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Ở amidan: Khoảng 50% nồng độ trong huyết thanh

Ở niêm mạc xoang: Khoảng 30% nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Trong đờm: 5-10% nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Fosfomycin cũng vào trong nước ối, sán dịch, bạch huyết, thủy dịch, chất bài tiết phế quản, ổ mủ màng phổi, xoang, xương (nếu còn mạch máu nuôi dưỡng), mật.

Chuyển hóa:

Fosfomycin không chuyển hóa cũng như không vào chu trình ruột- gan.

Thải trừ:

Fosfomycin thải trừ qua đường tiết niệu, chủ yếu qua lọc cầu thận, không tiết hoặc tái hấp thu qua ống thận. Độ thanh thải của fosfomycin tương tự độ thanh thải của creatinin (100-200 vòng/phút). Fosfomycin được thải trừ qua nước tiểu trên 85% trong vòng 12 giờ, một phần nhỏ tìm thấy trong phân. Nồng độ thuốc trong nước tiểu cao khi truyền 4 g Fosfomycin trong vòng 4 giờ, nồng độ thuốc đạt 3000 mg/ lít trong khi truyền, 3800 lít giữa giờ thứ 4 và thứ 8, 1600 mg/ lít giữa giờ thứ 8 và 12.

Không có sự khác biệt nồng độ thuốc trong nước tiểu ở người cao tuổi và người trẻ. Do đó không cần hiệu chỉnh liều.

CHỈ ĐỊNH

Nhiễm trùng ngoài đường tiết niệu: nhiễm khuẩn sâu ở da, viêm tai giữa, viêm xoang, viêm ruột nhiễm khuẩn.

Điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới cấp chưa có biến chứng, viêm bàng quang, viêm bể thận. Dự phòng trong thủ thuật qua niệu đạo trong trường hợp có nhiễm vi khuẩn nhạy cảm với fosfomycin.

CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG

Liều dùng

Trẻ em

Liều khuyến cáo ở trẻ em là sử dụng liều từ 40-120 mg Fosfomycin/ kg/ ngày, chia làm 3-4 lần.

Một số ví dụ cụ thể như sau:

Cân nặng của trẻ (kg)	Liều khuyến cáo mg Fosfomycin	Lượng chế phẩm dùng
5	200-600 mg	0,5-1,5 gói
10	400-1200 mg	1-3 gói
15	600-1800 mg	1,5-4,5 gói

Liều lượng có thể được thay đổi tùy theo độ tuổi và các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân.

Người lớn:

Uống 1-3 gói cách nhau mỗi 8 giờ.

Bệnh nhân suy thận:

Người suy thận ở mức độ trung bình ($Cl_{cr} \geq 60$ ml/ phút) không cần hiệu chỉnh liều và khoảng cách giữa các lần dùng thuốc. Người bệnh có $Cl_{cr} < 60$ ml/ phút cần phải kéo dài khoảng thời gian sử dụng thuốc. Khoảng cách giữa các lần sử dụng thuốc phụ thuộc vào Cl_{cr} :

Cl_{cr} (ml/phút)	Khoảng cách giữa 2 lần dùng Fosfomycin (giờ)

40-60	12
30-40	24
20-30	36
10-20	48
5-10	75

Người cao tuổi:

Thuốc chủ yếu được bài tiết qua thận. Tuy nhiên ở người cao tuổi do chức năng thận suy giảm, cần cân nhắc và thận trọng khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với bất kỳ thành phần khác của thuốc.

Bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{cr} < 10$ ml/ phút)

Bệnh nhân đang thẩm phân máu.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Fosfomycin chủ yếu được bài tiết qua thận. Cần thận trọng khi dùng kháng sinh cho bệnh nhân suy thận

Thận trọng trên bệnh nhân suy gan nặng.

Trong điều trị không phối hợp kháng sinh có thể gặp vi khuẩn kháng thuốc nhanh do đột biến.

Để hạn chế sự kháng Fosfomycin của kháng sinh cần phải phối hợp với các kháng sinh khác.

Cảnh báo tá dược

Chế phẩm có chứa saccharose thận trọng ở những bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa đường.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tác dụng phụ chủ yếu của thuốc:

- Rối loạn tiêu hóa: tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, nôn, giảm cảm giác ngon miệng, khó tiêu, đầy hơi
- Rối loạn chức năng gan và hệ thống đường mật
- Phản ứng phụ trên da: nổi mẩn ngứa, mề đay
- Ngoài ra bệnh nhân còn có thể có các biểu hiện rối loạn chung như: nhức đầu, phù nề, rối loạn tiết niệu
- Phản ứng phụ nghiêm trọng của thuốc là viêm giả tràng kết mạc, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận đầy đủ các biểu hiện đau bụng, tiêu chảy thường xuyên, cần có các biện pháp điều trị và ngưng sử dụng thuốc hợp lý.

Các tần suất xuất hiện các tác dụng không mong muốn của thuốc được thể hiện ở bảng dưới đây:

Tần suất xuất hiện	0,1-5,0 %	0,1%	Không có đủ dữ liệu
Gan	-----	Tăng AST, ALT, LDH ở gan	-----
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, phân lỏng	Chán ăn, giảm cảm giác thèm ăn, đầy	-----

		bụng, buồn nôn, nôn	
Thận	-----	Phù nề, tăng creatinine	-----
Da và mô dưới da	Phát ban	Nổi mề đay, ngứa	-----
Máu	-----	Bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu	-----
Hệ thần kinh	-----	Nhức đầu, ù tai, chóng mặt	-----
Hô hấp	-----	Viêm phổi, viêm miệng	-----
Các tác dụng phụ khác	-----	Cảm giác nóng bừng, sốt, tim đập nhanh	Kháng thuốc

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp phải các tác dụng không mong muốn của thuốc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Metoclopramid và các thuốc làm tăng nhu động đường tiêu hóa khi dùng đồng thời với fosfomycin sẽ làm giảm nồng độ fosfomycin huyết tương và trong nước tiểu.

Fosfomycin có tác dụng hiệp đồng tăng mức với kháng sinh nhóm β -lactam, aminoglycosid, macrolid, tetracyclin, clorampheniramin, rifampicin, colistin, vancomycin và lincomycin.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Có rất ít dữ liệu nghiên cứu về việc sử dụng fosfomycin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên sử dụng Fosfomycin không gây nguy hiểm cho thai nhi. Chỉ nên sử dụng cho phụ nữ có thai khi đánh giá được lợi ích của thuốc cao hơn rất nhiều so với nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Fosfomycin được bài tiết trong sữa mẹ. Cần cân nhắc đánh giá lợi ích khi sử dụng cho phụ nữ cho con bú, ngưng sử dụng thuốc hay ngưng cho con bú.

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

Thuốc có thể gây chóng mặt, mệt mỏi khi sử dụng, cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Những biểu hiện được quan sát thấy khi dùng thuốc quá liều gồm có: nghe kém, rối loạn tiền đình, miệng có vị kim loại, suy giảm giác quan chung.

Khi có các biểu hiện quá liều cần được điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thuốc được thải trừ qua đường tiểu, do đó cần cung cấp nhiều nước, để tăng khả năng thải trừ của thuốc.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

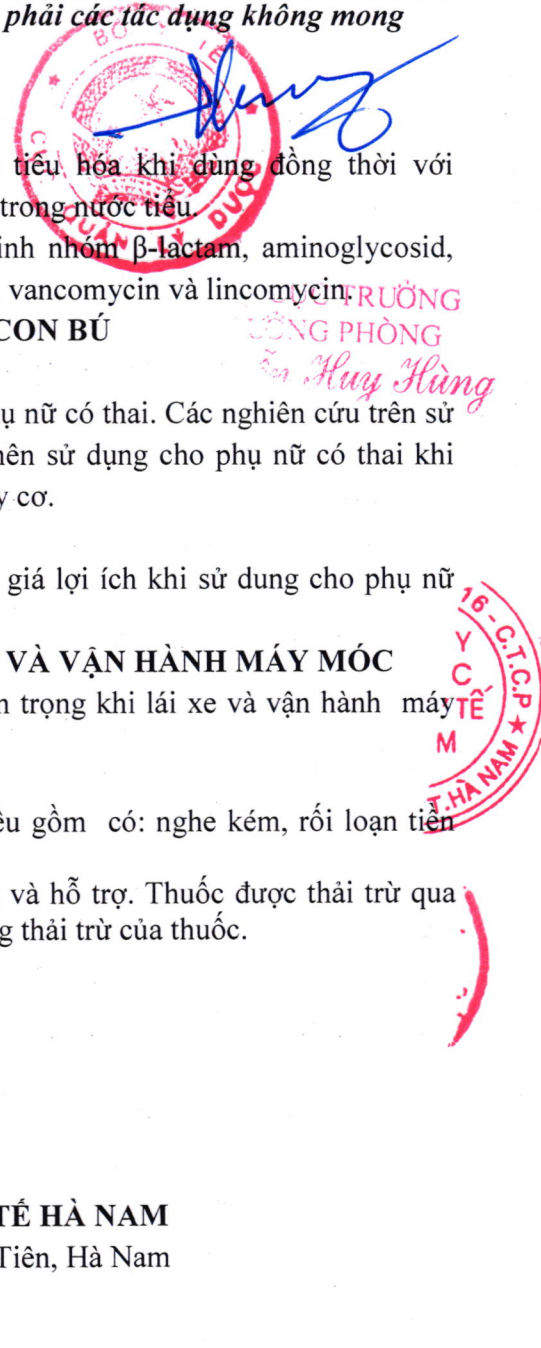
HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CP DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HÀ NAM
 Cụm công nghiệp Hoàng Đông, Duy Tiên, Hà Nam



(Handwritten signature)