

RxVIGADEXA*

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

THÀNH PHẦN

Mỗi lọ 5,0 mL chứa:

Thành phần hoạt chất:

Moxifloxacin hydroclorid 27,25 mg tương đương với 25,0 mg Moxifloxacin và Dexamethason dinatri phosphat 5,50 mg tương đương với Dexamethason phosphat 5,0 mg.

Thành phần tá dược: edetat dinatri dihydrat, acid boric, natri clorid, sorbitol, tyloxapol, natri hydroxyd và/hoặc acid hydroclorid, nước tinh khiết.

DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch nhỏ mắt.

Dung dịch vô khuẩn, màu vàng lục đến màu vàng.

CHỈ ĐỊNH

VIGADEXA* được dùng để điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn ở mắt, gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm và để ngăn ngừa tình trạng viêm và nhiễm khuẩn có thể xảy ra sau phẫu thuật ở mắt.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Để phòng ngừa viêm và nhiễm khuẩn sau phẫu thuật ở mắt:

- Nhỏ 1 giọt dung dịch, 4 lần trong ngày vào bên mắt phẫu thuật, bắt đầu 1 ngày trước phẫu thuật và kéo dài thêm 15 ngày sau phẫu thuật.
- Với bệnh nhân phẫu thuật đục thủy tinh thể, nhỏ thuốc ngay sau khi phẫu thuật xong.
- Với bệnh nhân phẫu thuật khúc xạ bằng LASIK, nhỏ thuốc trong vòng 15 phút sau khi phẫu thuật.

Với bệnh nhân bị nhiễm khuẩn mắt do các vi khuẩn nhạy cảm:

- Nhỏ thuốc 4 lần/ngày, mỗi lần 1 giọt, trong 7 ngày hoặc theo chỉ dẫn.

Đối tượng sử dụng chung

Người lớn

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành trên bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành trên bệnh nhân suy gan.

Sử dụng ở trẻ em (dưới 18 tuổi)

Kinh nghiệm đối với trẻ em trong các thử nghiệm lâm sàng còn hạn chế, không thể đưa ra mức liều cụ thể.

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Các dữ liệu hiện có về việc sử dụng Vigadexa ở bệnh nhân trên 65 tuổi còn hạn chế, tuy nhiên không có bằng chứng cho thấy cần phải điều chỉnh liều khi sử dụng cho người cao tuổi.

Cách dùng

Chỉ dùng để nhỏ mắt.

Để tránh tạp nhiễm vào đầu nhỏ thuốc và dung dịch thuốc, tránh để đầu nhỏ thuốc của lọ thuốc tiếp xúc với mí mắt, các vùng quanh mắt hoặc bất cứ bề mặt nào. Đóng chặt nắp lọ thuốc sau khi dùng.

Nếu đang dùng các thuốc nhỏ mắt khác hoặc thuốc mỡ tra mắt, cần dùng mỗi thuốc cách nhau ít nhất 5 phút. Thuốc mỡ tra mắt cần dùng sau cùng.

Nên ấn vào ống dẫn lệ-mũi hoặc nhắm mắt nhẹ sau khi nhỏ mắt. Điều này có thể làm giảm sự hấp thu toàn thân của thuốc qua mắt và giúp giảm tác dụng không mong muốn toàn thân.

Hướng dẫn sử dụng, xử lý

Không có yêu cầu đặc biệt.

Thận trọng đối với hủy bỏ

Bất kỳ sản phẩm chưa sử dụng hoặc rác thải nào đều phải được hủy bỏ theo yêu cầu của địa phương.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với các hoạt chất, bất cứ tá dược nào của thuốc hoặc các quinolon khác.
- Viêm giác mạc do Herpes simplex.
- Bệnh đậu bò (vaccinia), thủy đậu (varicella), và nhiễm virus khác ở giác mạc hoặc kết mạc.
- Các bệnh do nấm của cấu trúc mắt hoặc nhiễm kí sinh trùng không được điều trị.
- Nhiễm khuẩn lao ở mắt.
- Bệnh nhân bị glôcôm hoặc các bệnh có thể gây mỏng giác mạc hoặc củng mạc mắt.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

- Ở các bệnh nhân dùng quinolon đường toàn thân, phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (sốc phản vệ) đã được báo cáo, một số trường hợp ngay sau liều dùng đầu tiên. Một số phản ứng đi kèm với trụy tim mạch, bất tỉnh, phù mạch (phù hầu họng, thanh quản hoặc phù mắt), tắc nghẽn đường thở, khó thở, mày đay và ngứa. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng với moxifloxacin cần ngừng

dùng thuốc ngay. Các phản ứng quá mẫn cấp tính nghiêm trọng cần được cấp cứu kịp thời. Cho thở oxy và kiểm soát đường thở tùy thuộc theo tình trạng lâm sàng.

- Sử dụng corticoid kéo dài có thể dẫn tới tăng nhãn áp và/hoặc glôcôm kèm theo tổn thương thần kinh thị giác, giảm thị lực, giảm thị trường và gây đục thủy tinh thể dưới bao sau. Bệnh nhân dùng thuốc nhỏ mắt corticosteroid kéo dài cần kiểm tra nhãn áp định kỳ và thường xuyên. Điều này đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhi vì nguy cơ tăng nhãn áp do dùng corticosteroid ở trẻ em có thể cao hơn và xảy ra sớm hơn so với ở người lớn.
- Nguy cơ tăng nhãn áp do dùng corticosteroid và/ hoặc đục thủy tinh thể tăng lên ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ (ví dụ: bệnh nhân đái tháo đường).
- Khi điều trị bằng fluoroquinolon đường toàn thân có thể xuất hiện viêm và đứt gân. Do đó cần ngừng điều trị bằng Vigadexa ngay khi xuất hiện những dấu hiệu đầu tiên của viêm gân (xem mục **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**).
- Có thể xảy ra hội chứng Cushing và/hoặc ức chế tuyến thượng thận do dexamethason dùng tại mắt được hấp thu vào hệ tuần hoàn sau khi điều trị tích cực hoặc liên tục trong thời gian dài ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, bao gồm trẻ em và những bệnh nhân điều trị với các chất ức chế CYP3A4 (bao gồm ritonavir và cobicistat) (xem mục **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**). Trong những trường hợp này, không nên dùng điều trị đột ngột mà nên giảm dùng thuốc từ từ.
- Corticosteroid có thể làm giảm sức đề kháng và tạo điều kiện nhiễm vi khuẩn không nhạy cảm, nhiễm nấm hoặc vi rút hoặc kí sinh trùng và che lấp các dấu hiệu lâm sàng của bệnh.
- Cần cân nhắc đến khả năng bị nhiễm nấm ở những bệnh nhân bị loét giác mạc kéo dài.
Nên dùng điều trị bằng corticoid nếu bị nhiễm nấm.
- Corticosteroid dùng tại chỗ ở mắt có thể làm chậm sự hồi phục vết thương giác mạc. Đã biết việc dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) tại chỗ cũng làm chậm hoặc trì hoãn quá trình lành vết thương. Sử dụng đồng thời thuốc chống viêm không steroid và steroid tại chỗ có thể làm tăng nguy cơ đối với việc lành vết thương (xem mục **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**).
- Với những bệnh làm mỏng giác mạc hoặc củng mạc, đã có trường hợp thủng các bộ phận đó sau khi dùng corticosteroid tại chỗ.
- Sử dụng dài ngày các kháng sinh có thể dẫn đến sự phát triển quá mức các chủng vi sinh vật không nhạy cảm, bao gồm nấm. Nếu xảy ra bội nhiễm, cần ngừng dùng thuốc và tiến hành phương pháp điều trị thay thế.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Sử dụng đồng thời steroid dùng tại chỗ với thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) tại chỗ có thể làm tăng nguy cơ đối với quá trình lành vết thương giác mạc.

Các chất ức chế CYP3A4 bao gồm ritonavir và cobicistat có thể làm tăng nồng độ thuốc toàn thân dẫn đến tăng nguy cơ suy thượng thận/hội chứng Cushing (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**). Tránh kết hợp trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ tăng các tác dụng không muốn khi dùng corticoid toàn thân, cần theo dõi các tác dụng không mong muốn toàn thân ở những bệnh nhân này.

Tính tương kỵ

Không áp dụng

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có thai

Tổng quan về nguy cơ

Dữ liệu về việc sử dụng Vigadexa trên phụ nữ mang thai còn hạn chế.

Việc điều trị corticoid toàn thân kéo dài hoặc lặp lại trong thời kỳ mang thai có liên quan đến nguy cơ gia tăng sự chậm phát triển của thai trong tử cung. Cần quan sát cẩn thận các dấu hiệu của hội chứng suy giảm chức năng tuyến thượng thận ở những trẻ sơ sinh có mẹ dùng liều corticosteroid đều đặn trong khi mang thai. Nghiên cứu trên chuột, thỏ và khi dùng moxifloxacin toàn thân cho thấy độc tính sinh sản ở nồng độ lớn hơn 25 lần so với AUC ở người ở mức liều điều trị khuyến cáo. Độc tính trên sinh sản của dexamethason cũng được thấy trong các nghiên cứu trên động vật khi dùng toàn thân và dùng tại chỗ ở mắt với liều điều trị.

Không khuyến cáo sử dụng Vigadexa khi đang mang thai.

Dữ liệu trên động vật

Ở chuột cống, moxifloxacin đường uống không gây quái thai cho đến liều 500 mg/kg/ngày. Ở mức liều 500 mg/kg/ngày, quan sát thấy sự giảm trọng lượng cơ thể của thai nhi và sự chậm phát triển xương. Mức liều không quan sát thấy tác dụng bất lợi (NOAEL) đối với độc tính trên sự phát triển là 100 mg/kg/ngày. Điều này dẫn đến tỉ lệ an toàn cao hơn 30 lần so với AUC trên người ở mức liều điều trị được khuyến cáo.

Ở thỏ, 2 nghiên cứu được thực hiện sử dụng moxifloxacin dạng tiêm tĩnh mạch. Ở mức liều 20mg/kg/ngày, quan sát thấy sự gia tăng dị tật ở thai nhi, xảy thai, tử vong ở thỏ mẹ cũng như giảm trọng lượng nhau thai và thai nhi. NOAEL đối với độc tính trên sự phát triển được xác định là 6,5 mg/kg/ngày, dẫn đến tỉ lệ an toàn cao hơn 245 lần so với AUC trên người ở mức liều điều trị được khuyến cáo.

Ở khỉ cynomolgus, moxifloxacin được dùng bằng cách nhỏ vào trong dạ dày từ 20 đến 50 ngày tuổi. Ở liều gây độc trên khỉ mẹ là 30 đến 100 mg/kg/ ngày, quan sát thấy sự gia tăng xảy thai, nôn mửa và tiêu chảy. Trọng lượng cơ thể của thai nhi giảm xuống ở liều 100 mg/g/ngày. NOAEL đối với độc tính trên thai nhi được xác định là 10 mg/kg/ngày, cho thấy tỉ lệ an toàn cao hơn 174 lần so với AUC trên người ở mức liều điều trị được khuyến cáo.

Trong một nghiên cứu phát triển cận và sau sinh ở chuột cống đối với moxifloxacin, độc tính trên chuột mẹ được thấy ở liều từ 20 mg/kg/ngày trở lên. Giảm số lượng chuột sinh ra của các lứa đẻ (mất tiền sản và tử vong ở chuột con) và nhiễm độc thai (giảm trọng lượng chuột con sinh ra) được quan sát thấy ở mức liều 500 mg/kg/ngày. NOAEL đối với phát triển độc tính trước và sau khi sinh cho đến khi cai sữa (F1) được xác định là 100 mg/kg/ngày.

Trong các nghiên cứu về sự phát triển phôi thai đối với dexamethason trên chuột nhắt, chuột cống và thỏ, quan sát thấy một số dị tật ở liều độc đối với mẹ sau khi dùng đường toàn thân. Dexamethason cũng đã được chứng minh là gây quái thai ở chuột nhắt và thỏ sau khi dùng thuốc tại chỗ ở mắt. NOAEL tổng thể đối với độc tính trên sự phát triển được dựa trên nghiên cứu trên chuột cống (dùng đường uống) và

dựa trên độc tính trên phôi thai (0,01 mg/kg/ngày). Điều này dẫn đến tỉ lệ liều khoảng 0,24 (dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) so với mức liều khuyến cáo dùng ở mắt ở người là 6,6 µg/kg/ngày.

Phụ nữ cho con bú

Tổng quan về nguy cơ

Chưa biết moxifloxacin và dexamethason có bài tiết vào sữa người hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có bài tiết một lượng nhỏ vào sữa sau liều uống moxifloxacin.

Mặc dù, dường như moxifloxacin và dexamethason không tìm thấy trong sữa mẹ hoặc có khả năng gây ra tác dụng lâm sàng ở trẻ sơ sinh khi mẹ sử dụng thuốc, nguy cơ ở trẻ bú mẹ là không thể loại trừ. Cần quyết định có cần dùng cho trẻ bú mẹ hoặc ngừng/tránh điều trị khi cân nhắc lợi ích của việc bú mẹ của trẻ và lợi ích điều trị ở người mẹ.

Khả năng sinh sản

Dữ liệu lâm sàng đánh giá tác dụng của moxifloxacin hoặc dexamethason trên khả năng sinh sản ở nam giới hoặc nữ giới còn hạn chế. Moxifloxacin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột cống. Không có nghiên cứu chuẩn nào về khả năng sinh sản đối với dexamethason (xem mục DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG).

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

Nhìn mờ tạm thời hoặc những rối loạn về thị lực có thể ảnh hưởng tới khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Nếu bị nhìn mờ khi nhỏ mắt, bệnh nhân cần chờ cho tới khi nhìn rõ rồi mới được phép tiếp tục lái xe hoặc vận hành máy móc.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Bảng tổng hợp các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với Vigadexa được phân loại theo các quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$) và rất hiếm ($< 1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1 Tỉ lệ bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu lâm sàng

Phân loại hệ thống cơ quan	Phản ứng bất lợi Thuật ngữ của MedDRA
Rối loạn tâm thần	<i>Hiếm gặp</i> : mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	<i>Ít gặp</i> : rối loạn vị giác
Rối loạn tại mắt	<i>Thường gặp</i> : ngứa mắt, kích ứng mắt <i>Ít gặp</i> : nhìn mờ, đau mí mắt
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	<i>Ít gặp</i> : đau miệng-hầu

Các phản ứng bất lợi từ các báo cáo tự phát và các trường hợp trong y văn (chưa rõ tần suất)

Các phản ứng bất lợi dưới đây được ghi nhận từ kinh nghiệm hậu mãi với Vigadexa thông qua các báo cáo tự phát và các trường hợp báo cáo trong y văn. Do các phản ứng này được ghi nhận tự nguyện từ một cỡ mẫu không rõ về số lượng, không thể ước tính một cách tin cậy về tần số của các phản ứng này. Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo phân loại hệ thống cơ quan của MedDRA. Trong mỗi nhóm cơ quan, các phản ứng bất lợi được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 2 Các phản ứng bất lợi từ các báo cáo tự phát và các trường hợp báo cáo trong y văn (chưa rõ tần suất)

Phân loại hệ thống cơ quan	Phản ứng bất lợi Thuật ngữ của MedDRA
Rối loạn tại mắt	<i>Chưa biết:</i> sung huyết mắt

Các phản ứng bất lợi khác được báo cáo từ từng thành phần của thuốc nhỏ mắt Moxifloxacin và Dexamethason được liệt kê trong hướng dẫn sử dụng của thuốc nhỏ mắt Moxifloxacin và/hoặc thuốc nhỏ mắt Dexamethason.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không ghi nhận được trường hợp quá liều nào.

Do đặc điểm của chế phẩm này, dự đoán không có độc tính khi nhỏ mắt quá liều hoặc khi nuốt nhầm một lọ thuốc vào đường tiêu hóa.

Nếu nhỏ quá nhiều thuốc vào mắt, cần rửa sạch với nhiều nước ấm. Không nhỏ thêm thuốc vào mắt cho tới thời điểm dùng liều tiếp theo.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Corticosteroid phối hợp với kháng sinh

Mã ATC: S01CA01

Cơ chế tác dụng:

Dexamethason/Moxifloxacin là dung dịch nhỏ mắt đẳng trương phối hợp moxifloxacin hydroclorid và dexamethason dinatri phosphat.

Những bệnh nhân được khuyến dùng trị liệu phối hợp kháng sinh và chất chống viêm nhỏ mắt bao gồm những bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật mắt như mổ đục thủy tinh thể hoặc phẫu thuật tạt khúc xạ. Nhỏ mắt kết hợp kháng sinh và steroid cho các bệnh nhân này thu được những lợi ích như sau: thuốc steroid ức chế viêm trong khi thuốc kháng sinh kiểm soát sự phát triển của các vi khuẩn có khả năng gây bệnh nhạy cảm và cũng có tác dụng phòng bệnh. Rất nhiều chủng vi khuẩn có liên quan tới viêm nội nhãn sau phẫu thuật chính là những vi khuẩn thường cư trú xung quanh mắt.

Moxifloxacin là một fluoroquinolon thế hệ 4, có tác dụng ức chế men DNA gyrase và men topoisomerase IV là các men cần thiết tham gia vào quá trình sao chép, chỉnh sửa và tái tạo DNA của vi khuẩn. Dexamethason là một corticosteroid tác dụng trung bình có khả năng thâm nhập tốt vào các mô mắt. Các corticosteroid có tác dụng chống viêm cũng như co mạch, giảm đáp ứng viêm và các triệu chứng ở nhiều bệnh nhưng về cơ bản không chữa khỏi những bệnh này.

Cơ chế chính xác của tác dụng chống viêm của dexamethason là chưa rõ. Dexamethason ức chế các cytokin gây viêm khác nhau và tạo ra các tác dụng điều hòa glucose và điều hòa thăng bằng điện giải.

Tác dụng dược lực học:

Dexamethason là một trong những corticosteroid mạnh với tác dụng chống viêm mạnh hơn prednisolon hay hydrocortison.

Cơ chế kháng thuốc:

Sự đề kháng của vi khuẩn với các fluoroquinolon, kể cả moxifloxacin, thường xảy ra do đột biến nhiễm sắc thể trong các gen mã hóa men DNA gyrase và men topoisomerase IV. Ở vi khuẩn Gram âm, sự đề kháng với moxifloxacin có thể do sự đột biến trong các hệ thống gen. Sự đề kháng chéo giữa moxifloxacin và các kháng sinh beta-lactam, macrolid và aminoglycosid khó có thể xảy ra do sự khác nhau về cơ chế tác dụng của các kháng sinh này.

Giá trị ngưỡng

Ngưỡng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) (mg/l) được thiết lập bởi Ủy ban châu Âu về thử nghiệm tính nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn (EUCAST) như sau (S: nhạy cảm và R: đề kháng):

- Các loài *Staphylococcus* $S \leq 0,5$; $R > 1$
- *Streptococcus A, B, C, G* $S \leq 0,5$; $R > 1$
- *Streptococcus pneumoniae* $S \leq 0,5$; $R > 0,5$
- *Haemophilus influenzae* $S \leq 0,5$; $R > 0,5$
- *Moraxella catarrhalis* $S \leq 0,5$; $R > 0,5$
- Họ Enterobacteriaceae $S \leq 0,5$; $R > 1$
- Các loài khác $S \leq 0,5$; $R > 1$

Việc xác định ngưỡng nồng độ *in vitro* rất hữu ích trong dự đoán hiệu quả điều trị lâm sàng của moxifloxacin khi dùng thuốc đường toàn thân. Giá trị ngưỡng này có thể không được áp dụng khi dùng thuốc để nhỏ mắt do nồng độ thuốc cao hơn được hấp thu vào mắt và các đặc tính vật lý/hóa học tại mắt có thể ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc tại vị trí nhỏ mắt.

Tính nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh:

Tỉ lệ đề kháng với kháng sinh có thể khác nhau tùy theo vị trí địa lý, cùng với thời điểm lấy mẫu và các thông tin về sự đề kháng thuốc tại địa phương là rất cần thiết, đặc biệt trong trường hợp điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng. Khi cần thiết, nên xin ý kiến của các chuyên gia trong trường hợp không xác định được tỉ lệ đề kháng thuốc tại địa phương trước khi sử dụng moxifloxacin để điều trị một số loại nhiễm trùng.

CÁC LOÀI NHẠY CẢM THƯỜNG GẶP

Vi sinh vật Gram dương hiếu khí: Các loài *Corynebacterium*, kể cả *Corynebacterium diphtheriae*

Staphylococcus aureus (nhạy cảm với methicillin)

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*, nhóm *Streptococcus viridans*

Vi sinh vật Gram âm hiếu khí:

Enterobacter cloacae, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*,
Serratia marcescens

Vi sinh vật kỵ khí: *Propionibacterium acnes*

Các vi sinh vật khác: *Chlamydia trachomatis*

CÁC LOÀI CẦN QUAN TÂM ĐẾN SỰ ĐỀ KHÁNG THUỐC

Vi sinh vật Gram dương hiếu khí:

Staphylococcus aureus (kháng methicillin)

Staphylococcus, các loài âm tính với men coagulase (kháng methicillin)

Vi sinh vật Gram âm hiếu khí:

Neisseria gonorrhoeae

Các vi sinh vật khác:

Không có

VI SINH VẬT MÀ SỰ ĐỀ KHÁNG VỚI THUỐC ĐÃ ĐƯỢC BIẾT TRƯỚC

Vi sinh vật Gram âm hiếu khí:

Pseudomonas aeruginosa

Các vi sinh vật khác:

Không có

Sử dụng ở trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của dexamethason/moxifloxacin chưa được nghiên cứu ở trẻ em. Các thông tin về liều dùng, thận trọng và cảnh báo cho bệnh nhân nhi lần lượt xem ở mục **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học toàn thân của moxifloxacin và dexamethason chưa được nghiên cứu ở người khi dùng tại chỗ dung dịch nhỏ mắt Moxifloxacin 0,5% hoặc dạng gel. Tuy nhiên, dược động học của moxifloxacin và dexamethason trên người khi dùng đường uống, tiêm tĩnh mạch hoặc dùng tại mắt đã được xác định rõ.

Hấp thu

Moxifloxacin: Sự xâm nhập của moxifloxacin vào giác mạc được đánh giá trên các bệnh nhân người lớn phẫu thuật đục thủy tinh thể sau khi dùng tại chỗ dung dịch nhỏ mắt Moxifloxacin 0,5%. Moxifloxacin dễ dàng xâm nhập vào giác mạc và hấp thu tốt, giá trị nồng độ đỉnh trung bình (Cmax) đạt được trong thủy dịch trong vòng 2 giờ sau khi dùng chế độ liều 2 ngày, mỗi ngày 4 lần (vào ngày trước khi phẫu thuật và trong ngày phẫu thuật, mỗi ngày 4 lần, mỗi lần 1 giọt) là $1,61 \pm 1,26 \mu\text{g/mL}$ và

C_{max} đạt được trong vòng 30 phút khi dùng chế độ liều 1 ngày (4 lần trong ngày phẫu thuật, mỗi lần 1 giọt cách nhau 15 phút) là $1,55 \pm 0,71 \mu\text{g/mL}$.

Nồng độ huyết tương của moxifloxacin đã được đo ở những người trưởng thành nhỏ mắt dung dịch moxifloxacin 0,5% 3 lần mỗi ngày. Giá trị nồng độ đỉnh C_{max} trung bình ở trạng thái cân bằng ($2,7 \pm 1,29 \text{ ng/mL}$) và diện tích dưới đường cong dự tính ($\text{AUC}_{0-\infty}; 41,9 \pm 15,6 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) thấp hơn khoảng 1.600 và 1.000 lần giá trị trung bình C_{max} và AUC thu được sau khi uống moxifloxacin với liều điều trị 400 mg moxifloxacin. Thời gian bán thải huyết tương của moxifloxacin ước tính khoảng 13 giờ. Trong các nghiên cứu dược động học được báo cáo trong y văn, moxifloxacin được hấp thu nhanh khi dùng đường uống ở những người tình nguyện khỏe mạnh và sinh khả dụng đạt tối đa gần 86%.

Dexamethason: Sau khi dùng tại chỗ dung dịch nhỏ mắt dexamethason 0,1% ở bệnh nhân phẫu thuật đục thủy tinh thể, nồng độ dexamethason được phát hiện trong thủy dịch sau 30 phút dùng thuốc và đạt đỉnh sau 90 – 120 phút với nồng độ trung bình là 31 ng/mL. Có thể phát hiện được nồng độ thấp trong thủy dịch sau 12 giờ dùng thuốc. Sinh khả dụng đường uống của dexamethason dao động từ 70-80% ở người bình thường và ở bệnh nhân.

Phân bố

Moxifloxacin: Ở người, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là khoảng 2,0 L/kg với thời gian bán thải trung bình khoảng 15 giờ. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương là khoảng 48%. Lượng protein gắn với thuốc là ổn định trong khoảng nồng độ huyết tương được kiểm tra (0,05 đến 4,7 mg/L).

Dexamethason: Ở người, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 0,58 L/kg. *In vitro*, không quan sát thấy sự thay đổi của protetin huyết tương gắn với dexamethason trong khoảng nồng độ từ 0,04 đến 4 $\mu\text{g/mL}$ với tỷ lệ trung bình gắn với protein huyết tương là 77,4%.

Chuyển hóa sinh học/Chuyển hóa

Moxifloxacin: Ở người, moxifloxacin được chuyển hóa qua con đường Phase II thành dạng sulfat liên hợp với amin bậc 2 (M1) và glucoronid liên hợp với nhóm carboxyl (M2).

Dexamethason: Sau khi dùng đường uống, hai chất chuyển hóa chính được xác định là 6 β -hydroxydexamethason và 6 β -hydroxy-20-dihydrodexamethason.

Thải trừ

Moxifloxacin: thời gian bán thải đều là khoảng 12 giờ sau khi dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Độ thanh thải toàn thân chậm, khoảng 12 L/giờ. Khoảng 20% liều dùng được đào thải dưới dạng không đổi vào nước tiểu và độ thanh thải ở thận là 43 mL/phút. M1 chủ yếu bài tiết qua phân (chiếm 34% liều dùng) và một lượng nhỏ được tìm thấy trong nước tiểu (3%). M2 chỉ bài tiết vào nước tiểu (14%).

Dexamethason: sau khi dùng đường tiêm tĩnh mạch dexamethason, độ thanh thải toàn phần là 0,125 L/giờ/kg. Sau khi dùng liều tải tiêm tĩnh mạch, 2,6% dạng không đổi của thuốc gốc được tìm thấy trong nước tiểu trong khi đó 70% lượng thuốc ở dạng chuyển hóa. Sự khác biệt này không phải do sự thay đổi trong độ thanh thải toàn phần mà do sự khác biệt về thể tích phân bố và trọng lượng cơ thể.

Tuyến tính/ không tuyến tính

Moxifloxacin: Dược động học của moxifloxacin tuyến tính trong khoảng liều từ 50 đến 800 mg sau khi dùng một liều đơn đường uống. Đường cong nồng độ thuốc theo thời gian có hình dạng tương tự nhau ở tất cả các liều và không phát hiện sự khác biệt đáng kể phụ thuộc liều nào.

Dexamethason: Quan sát thấy dược động học tuyến tính sau khi dùng đường uống ở liều từ 0,5 đến 1,5 mg khi AUC ở dưới mức tỉ lệ với liều uống.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Mối quan hệ dược động học/dược lực học sau khi dùng thuốc nhỏ mắt chưa được thiết lập.

Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

Moxifloxacin: Dược động học của moxifloxacin không phụ thuộc tuổi hoặc giới tính khi so sánh giữa những người tình nguyện lớn tuổi và trẻ tuổi.

Trẻ em (dưới 18 tuổi)

Moxifloxacin: Chưa có nghiên cứu nào về dược động học ở trẻ em được công bố.

Dexamethason: Dược động học ở trẻ em thay đổi giữa các nhóm tuổi nhưng quan sát thấy những biến thiên lớn giữa các bệnh nhân.

Bệnh nhân suy thận

Moxifloxacin: không cần phải điều chỉnh liều moxifloxacin ở những bệnh nhân rối loạn chức năng thận.

Dexamethason: Dược động học toàn thân của dexamethason không có sự khác biệt đáng kể trên những bệnh nhân suy thận so với những đối tượng bình thường.

Bệnh nhân suy gan:

Moxifloxacin: Không cần phải điều chỉnh liều moxifloxacin ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Dược động học của moxifloxacin trên những bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Tính an toàn và hiệu quả của dung dịch nhỏ mắt Moxifloxacin/Dexamethason được chứng minh bằng 4 thử nghiệm lâm sàng (C-05-12, BRA-05-01, BRA-05-02, BRA-07-02).

Trong 1 nghiên cứu lâm sàng 8 ngày, có đối chứng (C-05-12) ở bệnh nhân từ 1 tuổi trở lên (N=277 bệnh nhân) với bất cứ chủng tộc hoặc giới tính nào được chẩn đoán viêm bờ mi do vi khuẩn, dung dịch nhỏ mắt Moxifloxacin/Dexamethason cho thấy điểm trung bình lâm sàng tương tự với dung dịch nhỏ mắt Moxifloxacin 0,5%. Điểm lâm sàng trung bình (tổng của 4 dấu hiệu nhãn cầu chủ yếu của viêm bờ mi do vi khuẩn: lổ ngứa/cắn/đóng vảy bờ mi/lông mi, phù mi mắt, sưng mi mắt, và viêm kết mạc nhãn cầu) dung dịch nhỏ mắt Moxifloxacin/Dexamethason là 3,2 tại lần khám cuối so với 3,8 điểm đối với Moxifloxacin 0,5%.

Trong 1 nghiên cứu lâm sàng 15 ngày, có đối chứng (BRA-05-01) ở bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên (N=139 bệnh nhân), sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể, tỉ lệ bệnh nhân có điểm số hiện diện tế bào trong tiền phòng bằng 0 (giữa 0 và 4 tế bào) khi soi bằng đèn khe của dung dịch nhỏ mắt Moxifloxacin/Dexamethason không thua kém dung dịch nhỏ mắt Moxifloxacin 0,5% + Dexamethason Phosphate 0,1%.

Trong 1 nghiên cứu lâm sàng 15 ngày, có đối chứng (BRA-05-02) ở bệnh nhân từ 18 đến 50 tuổi (N=128 bệnh nhân) sau phẫu thuật LASIK (Bào mòn giác mạc bằng laser), tỉ lệ bệnh nhân có điểm số hiện diện tế bào trong tiền phòng bằng 0 (giữa 0 và 4 tế bào) của dung dịch nhỏ mắt Moxifloxacin/Dexamethason không thua kém dung dịch nhỏ mắt Moxifloxacin 0,5% + Dexamethason Phosphat 0,1%.

Trong 1 nghiên cứu lâm sàng 8 ngày, có đối chứng (BRA-07-02) ở bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên (N=102 bệnh nhân) có viêm mắt do vi khuẩn và nhiễm trùng (viêm bờ mi và/hoặc viêm giác mạc và hoặc viêm kết mạc), dung dịch nhỏ mắt Moxifloxacin/Dexamethason chứng minh hiệu quả tương đương với dung dịch nhỏ mắt Moxifloxacin 0,5% + Dexamethason Phosphat 0,1% trong điều trị lâm sàng (tổng điểm = 0) cho 5 dấu hiệu nhãn cầu chủ yếu.

DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

Trong các nghiên cứu phi lâm sàng chỉ ra rằng tác dụng của moxifloxacin ở nồng độ cao hơn nồng độ khi dùng ở người ít có liên quan đến việc sử dụng trên lâm sàng.

Dữ liệu phi lâm sàng dựa trên các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen, khả năng gây ung thư, hoặc độc tính trên sự sinh sản và phát triển cho thấy sử dụng dexamethason ở mắt với liều điều trị được khuyến cáo không gây nguy hiểm ở người.

Độc tính sinh sản

Xem mục PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN.

Ở chuột cống, khả năng sinh sản ở chuột đực và chuột cái không bị ảnh hưởng ở liều 500 mg/kg/ngày moxifloxacin, tuy nhiên quan sát thấy những thay đổi về hình thái tinh trùng và chu kỳ động dục. NOAEL đối với khả năng sinh sản và phát triển phôi sớm được xác định ở liều 100 mg/kg/ngày. Không có nghiên cứu về độc tính trên sự phát triển (khả năng sinh sản) được tiến hành với Dexamethason. Trong một nghiên cứu không chuẩn, dexamethason tăng khả năng sinh sản ở chuột cống non, chuột cống chưa trưởng thành.

Nghiên cứu trên động vật chưa trưởng thành

Trong một nghiên cứu độc tính trên chó khi dùng moxifloxacin đường uống, đã ghi nhận bệnh ở sụn tại mức liều 30mg/kg/ngày trở lên. Mức liều không quan sát thấy tác dụng bất lợi là 10mg/kg/ngày. Không có các nghiên cứu nào được tiến hành để xác định cụ thể nguy cơ liên quan đến việc sử dụng dexamethason trên động vật chưa trưởng thành.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Vứt bỏ lọ thuốc sau khi mở lọ 30 ngày.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không quá 30°C.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ đếm giọt DROPTAINER* chứa 5,0 mL.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT

NEOLAB SOLUCOES FARMACEUTICAS ESTEREIS DO BRASIL LTDA.

AV NSRA DA ASSUNCAO, 736 SÃO PAULO São Paulo, Brasil.

PHIÊN BẢN:

PI_Vigadexa_BR_CDS TDOC-0051719 v.2.0 Jan2018

Thành phần Moxifloxacin được chuyển nhượng từ Bayer, được quyền sử dụng.

* nhãn hiệu thương mại của Novartis