

14/189 B54

BAUMAZOP Thuốc tiêm 1g (Cefepim 1g)

THÀNH PHẦN:

Mỗi lọ chứa:

Cefepim dihydroclorid tương đương cefepim..... 1 g

Tá dược: L-Arginin.

MÔ TẢ: Bột màu trắng đến vàng lợt trong lọ thủy tinh không màu.

DƯỢC LÝ:

Dược lực học:

Cefepim là chất diệt khuẩn tác động bằng cách ức chế sự tổng hợp màng tế bào vi khuẩn. Cefepim là chất diệt khuẩn có phổ rộng đối với nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm.

Cefepim có tính đề kháng cao với sự thủy giải gây bởi các enzym beta-lactamase, có ái lực thấp đối với các beta-lactamase được mã hóa trên nhiễm sắc thể, và thẩm nhanh vào tế bào vi khuẩn Gram âm.

Cefepim có nồng độ diệt khuẩn tối thiểu ≤ 2 lần nồng độ ức chế tối thiểu đối với hầu hết các chủng vi khuẩn thử nghiệm.

Cefepim có hoạt tính với hầu hết các chủng vi khuẩn sau:

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương:

Staphylococcus aureus (bao gồm các chủng tạo penicillinase, nhưng không bao gồm staphylococci đề kháng methicillin), *Streptococcus agalactiae* (streptococci nhóm B), *Streptococcus pneumoniae* (tên trước đây là *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (streptococci nhóm A), các streptococci huyết giải beta khác (nhóm C, G, F).

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm:

Acinetobacter calcoaceticus (chủng *anitratus*, *lwoffii*), *Enterobacter spp.* (bao gồm *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *E. cloacae*, *E. sakazakii*), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, (bao gồm các chủng *H. influenzae* sản xuất beta-lactamase), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.* (bao gồm *K. oxytoca*, *K. ozaenae*, *K. pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây là *Branhamella catarrhalis*), *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* (chỉ đối với một số chủng), *Serratia marcescens*.

Vi khuẩn kỵ khí:

Clostridium perfringens, *Mobiluncus spp.*

Ghi chú

- Các Enterococci như *Enterococcus faecalis* và staphylococci đề kháng methicillin có tính đề kháng với cefepim
- Cefepim không có hoạt tính đối với hầu hết các chủng vi khuẩn *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*). Không phải tất cả các chủng pseudomonas đều nhạy cảm.
- Cefepim không có hoạt tính với *Bacteroides fragilis* và *Clostridium difficile*.

Dược động học:

Người lớn:

Sau khi tiêm bắp, cefepim được hấp thu hoàn toàn. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn, cefepim đạt được nồng độ điều trị ở nhiều dịch cơ thể như nước tiểu, mật, dịch phúc mô, vết rộp, đàm, và các mô như niêm mạc phế quản, tinh hoàn, ruột thừa, túi mật.

Thời gian bán thải trung bình của cefepim là khoảng 2 giờ.

Không có bằng chứng về sự tích lũy thuốc ở các người khỏe mạnh dùng liều 2 g tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ trong 9 ngày. Tổng thanh thải toàn thân trung bình là 120 mL/phút. Thanh thải qua thận trung bình là 110 mL/phút, cho thấy cefepim được thải trừ gần như qua thận hoàn toàn, chủ yếu bằng sự lọc ở cầu thận.

Lượng cefepim chưa biến đổi trong nước tiểu là khoảng 85% liều dùng, tạo nồng độ cao trong nước tiểu.

Cefepim liên kết protein huyết thanh trung bình là 16,4% và không phụ thuộc vào nồng độ trong huyết thanh.

Ở các người tình nguyện từ 65 tuổi trở lên được tiêm tĩnh mạch liều đơn 1g cefepim có vùng dưới đường cong nồng độ cao hơn và độ thanh thải thận thấp hơn người trẻ tuổi. Khuyến cáo điều chỉnh liều dùng ở người cao tuổi nếu chức năng thận bị suy giảm.

Dược động học của cefepim không thay đổi ở các bệnh nhân suy gan khi dùng liều 1 g.
Thời gian bán thải kéo dài hơn ở các bệnh nhân suy thận theo mỗi quan hệ tuyến tính với tổng thanh thải toàn thân và thanh thải creatinin. Điều này là cơ sở khuyến cáo điều chỉnh liều dùng cho các bệnh nhân nhóm này.
Thời gian bán thải trung bình ở bệnh nhân suy thận nặng cần điều trị bằng lọc máu là 13 giờ khi lọc máu và 19 giờ khi thẩm phân phúc mô liên tục.

Trẻ em

Dược động học của cefepim dùng một liều và nhiều liều đã được đánh giá ở các bệnh nhân từ 2 tháng đến 16 tuổi dùng liều 50 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp: dùng nhiều liều là dùng mỗi 8 hay 12 giờ trong ít nhất là 48 giờ.

Nồng độ huyết tương trung bình của cefepim sau liều đầu tiên tương tự với trạng thái ổn định, chỉ hơi tăng khi dùng lặp lại.

Sau khi tiêm bắp ở trạng thái ổn định, nồng độ trung bình trong huyết tương của cefepim là 68 mcg/mL đạt được sau khoảng 0,75 giờ, so với 185,6 mcg/mL sau tiêm tĩnh mạch. Nồng độ thấp nhất sau tiêm bắp ở trạng thái ổn định là 6,0 mcg/mL sau 8 giờ. Sinh khả dụng trung bình là 82% sau tiêm bắp.

Các thông số dược động học ở trẻ sơ sinh và trẻ em cho thấy không có khác biệt giữa liều đầu tiên và trạng thái ổn định đối với các chế độ liều dùng (mỗi 12 giờ và mỗi 8 giờ). Cũng không có sự khác biệt về dược động học giữa các bệnh nhân có tuổi khác nhau hoặc giữa nam và nữ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn, tổng thanh thải toàn thân (ở trẻ trên 6 tháng) trung bình là 3,4 mL/phút/kg và thể tích phân bố trung bình là 0,3 L/kg. Thời gian bán thải toàn thân trung bình là 1,6 giờ. Cefepim dạng chưa biến đổi trong nước tiểu là 60,4% liều dùng, thanh thải qua thận là đường thải trừ chủ yếu, trung bình là 2,0 mL/phút/kg. Sự thải trừ chậm hơn ở trẻ từ 2 - 6 tháng tuổi ($t_{1/2}$ 1,89 giờ, thanh thải 2,97 mL/phút/kg).

Nồng độ cefepim trong dịch não tủy có liên hệ đến nồng độ huyết tương, xin xem bảng 1.

BẢNG 1

Nồng độ (độ lệch chuẩn) trung bình trong huyết tương (HT) và dịch não tủy (NT), tỷ lệ NT/HT, ở trẻ sơ sinh và trẻ em *

Thời gian lấy mẫu (giờ)	N	Nồng độ huyết tương (mcg/mL)	Nồng độ dịch não tủy (mcg/mL)	Tỷ lệ NT/HT
0,5	6	70,4 (55,4)	5,7 (8)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

* Bệnh nhân có độ tuổi từ 3,1 tháng đến 14,7 tuổi, có tuổi trung bình (độ lệch chuẩn) là 2,9 (3,9) tuổi. Các bệnh nhân nghi ngờ bị nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương, được điều trị bằng cefepim ở liều 50 mg/kg tiêm truyền tĩnh mạch từ 5-20 phút mỗi 8 giờ. Lấy mẫu huyết tương và dịch não tủy từ các bệnh nhân đã chọn ở thời điểm cuối của việc tiêm truyền vào ngày điều trị cefepim thứ 2 hoặc 3.

CHỈ ĐỊNH

Cefepim được chỉ định điều trị các bệnh nhiễm khuẩn trong các bệnh sau gây bởi các vi khuẩn nhạy cảm.

Người lớn

Viêm phổi do hoặc không do lây nhiễm trong cộng đồng

Viêm phế quản cấp tính và đợt cấp tính của viêm phế quản mạn

Nhiễm khuẩn đường tiêu có biến chứng

Nhiễm khuẩn đường tiêu không biến chứng

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da

Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng bao gồm viêm phúc mạc và nhiễm khuẩn đường mật. Điều trị kinh điển bệnh sốt do thiếu bạch cầu trung tính.

Trẻ em

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới

Nhiễm khuẩn đường tiêu

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da

Điều trị kinh điển bệnh sốt do thiếu bạch cầu trung tính.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Có thể dùng Cefepim bằng đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều dùng và đường dùng tùy vào tính nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh, mức độ nặng của nhiễm khuẩn, tình trạng tổng thể và chức năng thận của bệnh nhân.

Người lớn

BẢNG 2

Liều dùng khuyến cáo đối với người lớn có chức năng thận bình thường (từ 12 tuổi trở lên)*

VỊ TRÍ VÀ LOẠI NHIỄM KHUẨN	LIỀU DÙNG	KHOẢNG CÁCH LIỀU DÙNG
Nhiễm khuẩn đường tiểu nhẹ đến trung bình (có hoặc không có biến chứng)	500 mg - 1g tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp	Mỗi 12 giờ
Nhiễm khuẩn nhẹ đến trung bình gồm viêm phế quản, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da	1g tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp	Mỗi 12 giờ
Nhiễm khuẩn nặng bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn đường tiểu, nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng, kể cả các trường hợp có kèm nhiễm khuẩn huyết	2g tiêm tĩnh mạch	Mỗi 12 giờ
Điều trị kinh điển bệnh sốt do thiếu bạch cầu trung tính	2g tiêm tĩnh mạch	Mỗi 8 giờ

* Thời gian điều trị thường là 7-10 ngày; các trường hợp nhiễm khuẩn nặng có thể cần điều trị lâu hơn. Khi điều trị nhiễm khuẩn do streptococci huyết giải beta, phải dùng liều điều trị trong ít nhất là 10 ngày. Với điều trị kinh điển bệnh sốt do thiếu bạch cầu trung tính, thời gian điều trị thường là 7 ngày.

Trẻ em (từ 1 tháng tuổi đến 12 tuổi có chức năng thận bình thường)

Liều khuyến cáo thông thường:

Viêm phổi, nhiễm khuẩn đường tiểu, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Bệnh nhân 2 tháng tuổi có cân nặng ≤ 40 kg: 50 mg/kg mỗi 12 giờ, dùng trong 10 ngày. Với nhiễm khuẩn nặng hơn, có thể dùng thuốc mỗi 8 giờ.

Điều trị kinh điển bệnh sốt do thiếu bạch cầu trung tính: Bệnh nhân > 2 tháng tuổi có cân nặng ≤ 40 kg: 50 mg/kg mỗi 8 giờ, dùng trong 7-10 ngày.

Có rất ít kinh nghiệm sử dụng Cefepim ở bệnh nhân < 2 tháng tuổi. Từ dược động học của bệnh nhân trên 2 tháng tuổi, đề xuất liều dùng 30 mg/kg mỗi 12 giờ hoặc mỗi 8 giờ cho bệnh nhân từ 1 đến 2 tháng tuổi.

Nên theo dõi cẩn thận việc dùng Cefepim ở các bệnh nhân.

Với các bệnh nhi có cân nặng > 40 kg, có thể dùng liều người lớn (xem Bảng 2). Với bệnh nhân trên 12 tuổi và cân nặng ≤ 40 kg, nên dùng liều của bệnh nhân ≤ 40 kg. Liều dùng cho bệnh nhi không nên vượt quá liều dùng tối đa của người lớn (2g mỗi 8 giờ). Ít có kinh nghiệm dùng đường tiêm bắp cho bệnh nhi.

Người cao tuổi

Không cần thiết điều chỉnh liều dùng, trừ trường hợp bị suy thận.

Suy gan

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

Suy thận

Liều khởi đầu của Cefepim tương tự với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Liều duy trì khuyến cáo của cefepim ở các bệnh nhân suy thận được trình bày trong Bảng 3.

BẢNG 3

Liều duy trì ở người lớn bị suy thận

Thanh thải creatinin (mL/phút)	Liều duy trì khuyến cáo			
> 50	Liều bình thường, không cần điều chỉnh			
	2g mỗi 8 giờ	2g mỗi 12 giờ	1g mỗi 12 giờ	500 mg mỗi 12 giờ
30 - 50	1g mỗi 8 giờ	2g mỗi 24 giờ	1g mỗi 24 giờ	500 mg mỗi 24 giờ
11 - 29	1g mỗi 12 giờ	1g mỗi 24 giờ	500 mg mỗi 24 giờ	500 mg mỗi 24 giờ
≤ 10	1g mỗi 24 giờ	500 mg mỗi 24 giờ	250 mg mỗi 24 giờ	250 mg mỗi 24 giờ

Khi có giá trị Creatinin huyết thanh, có thể sử dụng công thức sau (phương trình Cockcroft và Gault) để đánh giá độ thanh thải creatinin. Creatinin huyết thanh biểu thị trạng thái ổn định của chức năng thận:

Nam:

$$\text{Thanh thải creatinin (mL/phút)} = \frac{\text{Cân nặng (kg)} \times (140 - \text{tuổi})}{0,82 \times \text{creatinin huyết thanh (micromol/L)}}$$

Nữ: 0,85 x giá trị của nam.

Bệnh nhân lọc thận

Ở bệnh nhân lọc thận, khoảng 68% tổng lượng cefepim hiện diện trong cơ thể khi bắt đầu lọc thận sẽ bị đào thải sau 3 giờ lọc thận.

Nên dùng một liều lặp lại, tương đương với liều khởi đầu khi kết thúc một lần lọc thận. Ở các bệnh nhân thâm phân phúc mô, nên dùng cefepim ở liều khuyến cáo cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nghĩa là 500 mg, 1g hoặc 2g tùy vào độ nặng của nhiễm khuẩn, nhưng khoảng cách liều dùng là mỗi 48 giờ.

Trẻ em bị suy thận

Do thận là đường bài tiết chủ yếu của cefepim ở bệnh nhi, nên cân nhắc điều chỉnh liều dùng ở bệnh nhân dưới 12 tuổi bị suy thận.

Pha chế dung dịch và cách dùng

Tiêm bắp:

Hòa tan lọ thuốc 1 g với 3 ml của một trong các dung dịch pha loãng sau: Nước cất pha tiêm, thuốc tiêm Natri clorid 0,9%, thuốc tiêm glucose 5%, hoặc nước cất pha tiêm có chất ổn định Paraben hoặc Benzyl Alcohol, rồi tiêm bắp sâu vào khối cơ lớn (như là gốc trên phía ngoài cơ mông).

Tiêm tĩnh mạch:

Hòa tan lọ thuốc 1 g với 10 ml của một trong các dung dịch pha loãng sau: Nước cất pha tiêm, thuốc tiêm Natri clorid 0,9%, thuốc tiêm glucose 5%. Dung dịch này có thể dùng tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch trong khoảng 3-5 phút, hoặc tiêm vào bộ dịch truyền của bệnh nhân đang tiêm truyền dung dịch tương thích.

Các dung dịch tiêm tĩnh mạch tương thích:

Cefepim tương thích với các dung dịch tiêm truyền sau ở nồng độ từ 1 đến 40 mg/ml: thuốc tiêm Natri clorid 0,9%, thuốc tiêm glucose 5% và 10%, thuốc tiêm Natri lactate M/6, thuốc tiêm glucose 5% và thuốc tiêm Natri clorid 0,9%, thuốc tiêm Lactated Ringers và glucose 5%. Các dung dịch này ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng dưới 25°C hoặc 7 ngày trong tủ lạnh (2°C đến 8°C).

GHI CHÚ: Các thuốc tiêm nên được kiểm tra cảm quan về cận thuốc trước khi sử dụng, và không được dùng nếu thuốc có cận. Cũng như các thuốc cephalosporin khác, màu sắc của bột cefepim và dung dịch có thể đậm hơn khi bảo quản, tuy nhiên không ảnh hưởng đến hàm lượng thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Cefepim có chống chỉ định ở các bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của công thức, kháng sinh nhóm cephalosporin, penicillin hoặc các kháng sinh beta-lactam khác.

CẢNH GIÁC VÀ THẬN TRỌNG:

Nên thận trọng khi dùng kháng sinh cho bất cứ bệnh nhân nào từng bị dị ứng, đặc biệt là dị ứng thuốc. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng với cefepim, ngưng dùng thuốc và điều trị bệnh nhân thích hợp. Các phản ứng mẫn cảm tức thời và nghiêm trọng cần điều trị với epinephrin và các biện pháp hỗ trợ khác.

Đã có báo cáo về viêm ruột màng giả ở các kháng sinh phổ rộng bao gồm cefepim; vì thế, cần chẩn đoán bệnh nhân bị tiêu chảy khi dùng kháng sinh. Các trường hợp viêm ruột nhẹ có thể chỉ cần ngưng dùng thuốc; trường hợp trung bình và nặng cần có biện pháp tốt hơn. Dùng cefepim có thể gây tăng trưởng quá mức những vi khuẩn không nhạy cảm. Nếu xảy ra bội nhiễm trong khi điều trị, nên có biện pháp thích hợp.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là các triệu chứng đường tiêu hóa và phản ứng mẫn cảm. Các tác dụng phụ được liệt kê sau đây theo cơ quan:

Mẫn cảm - phản vệ, nổi mẩn đỏ, ngứa, nổi mề đay, sốt.

Tiêu hóa - tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa, nhiễm Candida miệng, viêm ruột (bao gồm viêm ruột màng giả), thay đổi vị giác, táo bón, đau bụng, rối loạn tiêu hóa.

Tim mạch - giãn mạch

Hô hấp - khó thở

Hệ thần kinh trung ương - nhức đầu, chóng mặt, dị cảm, động kinh đã được báo cáo.

Tác dụng phụ khác – sốt, viêm âm đạo, nổi ban đỏ, ngứa đường sinh dục, lạnh run, nhiễm nấm Candida không điển hình.

Viêm gan và vàng da ít xảy ra.

Các phản ứng tại chỗ như viêm tĩnh mạch và viêm tại vị trí tiêm tĩnh mạch hoặc đau ở vị trí tiêm bắp có thể xảy ra ở vài bệnh nhân.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các bất thường về xét nghiệm có thể xảy ra khi điều trị ở một số bệnh nhân có kết quả xét nghiệm bình thường lúc bắt đầu điều trị: tăng enzym ALT, AST, phosphatase kiềm, bilirubin toàn phần, tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng thời gian prothrombin, thời gian thromboplastin, và phản ứng dương tính với xét nghiệm Coomb không có lọc thận. Đã có báo cáo tình trạng tăng urê huyết và/hoặc creatinin huyết thanh và giảm tiểu cầu thoáng qua.

Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ, thiếu bạch cầu thoáng qua, thiếu bạch cầu trung tính, thiếu tiểu cầu đã được báo cáo.

Hồ sơ an toàn của cefepim ở trẻ sơ sinh và trẻ em tương tự với người lớn. Tác dụng phụ thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng là nổi mẩn đỏ.

Đã có báo cáo về các tác dụng phụ và thay đổi kết quả xét nghiệm với các kháng sinh cephalosporin: hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa hình, nhiễm độc hoại tử da, độc tính thần kinh, thiếu máu bất sản, thiếu máu huyết giải, xuất huyết, phản ứng dương tính giả với xét nghiệm glucose trong nước tiểu.

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

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Tính an toàn ở phụ nữ có thai và cho con bú chưa được chứng minh.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Nếu bệnh nhân bị chóng mặt hay nhức đầu, nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Cefepim tương kỵ vật lý hoặc hóa học khi trộn lẫn với vancomycin hydroclorid, gentamycin sulfat, netilmycin sulfat và aminophyllin.

Ở các bệnh nhân điều trị bằng cefepim, phản ứng dương tính giả với xét nghiệm glucose trong nước tiểu nếu sử dụng các chất khử. Không có phản ứng dương tính giả khi dùng các phương pháp oxy hóa glucose.

QUÁ LIỀU & ĐIỀU TRỊ:

Nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Trường hợp quá liều nghiêm trọng, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, dùng lọc thận sẽ giúp loại cefepim khỏi cơ thể; thẩm phân phúc mô không có giá trị. Đã có trường hợp quá liều xảy ra khi dùng liều cao cho bệnh nhân suy thận.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C, tránh ánh sáng. *Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.*

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP 32

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐÓNG GÓI: Hộp 10 lọ

Nhà sản xuất:

KYONGBO PHARM. CO., LTD.

Địa chỉ: 174, Silok-Ro, Asan-Si, Chungcheongnam-Do, 336-020, Hàn Quốc

Tel: 82-41-545-0456 Fax: 82-41-546-8427

