

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Cefdinir được dùng theo đường uống. Thời điểm dùng thuốc không phụ thuộc vào bữa ăn. Tuy nhiên, nếu sử dụng đồng thời với các antacid chứa muối nhôm hoặc magesi, các chế phẩm bổ sung sắt hoặc multivitamin chứa sắt, cần uống cefdinir tại thời điểm 2 giờ trước khi dùng các chế phẩm này.

Dạng bột pha hỗn dịch uống cần được hoàn nguyên tại thời điểm dùng thuốc bằng cách thêm một lượng nước xác định vào lọ thuốc để thu được hỗn dịch chứa 125 hoặc 250 mg cefdinir mỗi 5 ml. Cần lắc kỹ lọ thuốc trước mỗi lần sử dụng.

Liều dùng

Liều thường dùng đối với các trường hợp nhiễm khuẩn nhạy cảm: *Người lớn và trẻ em ≥ 13 tuổi*: 600 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia làm hai lần mỗi ngày. Chế độ liều 2 lần/ngày được khuyến cáo cho viêm phổi mắc phải tại cộng đồng và nhiễm khuẩn da và mô dưới da chưa biến chứng. Thời gian điều trị thông thường là 10 ngày đối với hầu hết các nhiễm khuẩn. Chế độ liều cụ thể cho từng loại nhiễm khuẩn như sau:

Loại nhiễm khuẩn	Liều	Độ dài đợt điều trị
Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng	300 mg mỗi 12 giờ	10 ngày
Đợt bùng phát nhiễm khuẩn trong viêm phế quản mạn	300 mg mỗi 12 giờ, hoặc 600 mg mỗi 24 giờ	5 - 10 ngày 10 ngày
Viêm xoang hàm cấp	300 mg mỗi 12 giờ, hoặc 600 mg mỗi 24 giờ	10 ngày 10 ngày
Viêm amidan/viêm họng	300 mg mỗi 12 giờ, hoặc 600 mg mỗi 24 giờ	5 - 10 ngày 10 ngày
Nhiễm khuẩn da và mô dưới da chưa biến chứng	300 mg mỗi 12 giờ	10 ngày

Trẻ em từ 6 tháng đến 12 tuổi: 14 mg/kg/ngày, dùng một lần hoặc chia làm 2 lần/ngày. Chế độ liều cụ thể cho từng loại nhiễm khuẩn như sau:

Loại nhiễm khuẩn	Liều	Độ dài đợt điều trị
Viêm tai giữa cấp	7 mg/kg mỗi 12 giờ, hoặc 14 mg/kg mỗi 24 giờ	5 - 10 ngày 10 ngày
Viêm xoang hàm cấp	7 mg/kg mỗi 12 giờ, hoặc 14 mg/kg mỗi 24 giờ	10 ngày 10 ngày
Viêm amidan/viêm họng	7 mg/kg mỗi 12 giờ, hoặc 14 mg/kg mỗi 24 giờ	5 - 10 ngày 10 ngày
Nhiễm khuẩn da và mô dưới da chưa biến chứng	7 mg/kg mỗi 12 giờ	10 ngày

Hiệu chỉnh liều trên người lớn suy giảm chức năng thận:

Không cần hiệu chỉnh liều trên các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30 ml/phút trở lên. Liều khuyến cáo trên người trưởng thành có thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút là 300 mg/lần/ngày và trên trẻ em có thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút/1,73 m² là 7 mg/kg (tối đa 300 mg)/lần/ngày.

Đối với các bệnh nhân thẩm tách máu dài hạn, chế độ liều khuyến

cáo trên người lớn là 300 mg một lần mỗi hai ngày và trên trẻ em là 7 mg/kg (tối đa 300 mg) một lần mỗi hai ngày. Ngoài ra, cần bổ sung thêm một liều cefdinir (300 mg đối với người lớn và 7 mg/kg đối với trẻ em) ngay sau mỗi lần thẩm tách.

Tương tác thuốc

Antacid: Có thể làm giảm mức độ hấp thu cefdinir. Trong trường hợp cần sử dụng đồng thời cefdinir và antacid, cần uống hai thuốc cách nhau tối thiểu 2 giờ.

Probenecid: Sử dụng đồng thời với probenecid đường uống gây ức chế bài tiết cefdinir tại ống thận, do đó làm tăng nồng độ và giảm tốc độ thải trừ của thuốc trong huyết tương.

Sắt và các chế phẩm chứa sắt: Sử dụng đồng thời cefdinir và các sản phẩm bổ sung sắt hoặc các chế phẩm chứa sắt có thể làm giảm mức độ hấp thu cefdinir. Trong trường hợp phải sử dụng đồng thời cefdinir với sắt hoặc các chế phẩm chứa sắt, cần uống cách nhau tối thiểu 2 giờ.

Thuốc tránh thai đường uống: Cefdinir có thể làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống khi sử dụng đồng thời do cefdinir có thể gây rối loạn hệ vi khuẩn đường ruột, dẫn đến giảm tái hấp thu thuốc tránh thai trong chu kỳ gan ruột của thuốc này. Tuy nhiên, các bằng chứng từ một nghiên cứu hồi cứu quy mô lớn không phát hiện ảnh hưởng của các kháng sinh đường uống, bao gồm các cephalosporin, đến tỷ lệ thất bại của biện pháp tránh thai bằng thuốc tránh thai đường uống.

Warfarin: Có thể làm tăng nguy cơ chảy máu do cefdinir có thể gây rối loạn hệ vi khuẩn đường ruột có vai trò tổng hợp vitamin K. Nếu có thể, nên thay thế cefdinir bằng một kháng sinh khác với nguy cơ gây chảy máu thấp. Trong trường hợp phải sử dụng đồng thời, cần giám sát thường xuyên chỉ số INR, đặc biệt khi bắt đầu và khi ngừng sử dụng kháng sinh.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chưa có thông tin liên quan đến quá liều cefdinir trên người. Các dấu hiệu và triệu chứng sau khi quá liều các kháng sinh beta-lactam bao gồm: buồn nôn, nôn, đau thượng vị, tiêu chảy và co giật.

Xử trí: Thẩm tách máu có thể loại bỏ thuốc khỏi cơ thể. Do đó, có thể sử dụng phương pháp này trong trường hợp xuất hiện độc tính nghiêm trọng do thuốc, đặc biệt trên các bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CEFDITOREN PIVOXIL

Tên chung quốc tế: Cefditoren pivoxil.

Mã ATC: J01DD16.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 200 mg.

(Liều lượng tính theo cefditoren, 245 mg cefditoren pivoxil tương đương với 200 mg cefditoren).

Dược lực học

Phổ tác dụng

Cefditoren pivoxil là một kháng sinh bán tổng hợp nhóm cephalosporin thế hệ 3 được sử dụng theo đường uống dùng trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính hoặc đợt cấp của viêm phế quản mạn tính, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra, bao gồm: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* nhạy cảm với penicilin,

Moraxella catarrhalis, viêm họng (*Streptococcus pyogenes*), nhiễm trùng da và tổ chức dưới da không biến chứng (*Staphylococcus aureus* còn nhạy cảm với methicilin, *Streptococcus pyogenes*).

Cefditoren bền vững với nhiều loại beta-lactamase (bao gồm penicilinase và một số cephalosporinase) do các vi khuẩn Gram âm và Gram dương sinh ra. Tương tự như các cephalosporin thế hệ 3 hiện nay (cefdinir, cefixim, ceftibuten, cefpodoxim) cefditoren có phổ kháng các vi khuẩn Gram âm rộng hơn so với cephalosporin thế hệ thứ nhất và thứ hai. Hơn nữa, cefditoren tác dụng với các vi khuẩn Gram dương tốt hơn so với các cephalosporin thế hệ thứ ba khác vì cấu trúc cefditoren có nhóm methylthiazolyl, trong khi các cephalosporin thế hệ thứ ba khác không có.

Cơ chế tác dụng của cefditoren pivoxil tương tự như các kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 3. Cefditoren pivoxil là một tiền dược (prodrug) có rất ít tác dụng kháng khuẩn. Cefditoren pivoxil được hấp thu theo đường tiêu hóa và bị thủy phân bởi các esterase để giải phóng thành cefditoren có hoạt tính và pivalat vào trong máu. Cefditoren có tác dụng ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn bằng cách gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (penicilin-binding protein, PBP) làm ức chế bước cuối cùng chuyển acid amin giữa các chuỗi peptid của tổng hợp peptidoglycan ở thành tế bào vi khuẩn, do đó ức chế sinh tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Vi khuẩn bị ly giải do hoạt tính của các enzym autolysin và murein hydrolase.

Dược động học

Hấp thu: Cefditoren pivoxil được hấp thu theo đường tiêu hóa và bị thủy phân bởi các esterase thành cefditoren có hoạt tính và pivalat vào trong máu. Khi uống lúc đói liều 200 mg cefditoren, nồng độ cao nhất đạt được trong huyết tương khoảng 1,8 microgam/ml sau khi uống 1,5 đến 3 giờ. Sinh khả dụng khi uống lúc đói đạt được khoảng 14% và tăng lên nếu uống cùng bữa ăn có nhiều mỡ.

Phân bố: Tỷ lệ gắn với protein huyết tương của cefditoren là 88%. Thể tích phân bố 9,3 ± 1,6 lít.

Chuyển hóa: Cefditoren không bị chuyển hóa nhiều và bài tiết chính qua nước tiểu dưới dạng không đổi bằng lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận.

Thải trừ: Thuốc có thể được thải trừ bằng lọc máu ngoài thận. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 1,6 giờ và kéo dài hơn ở những bệnh nhân suy chức năng thận.

Pivalat được hình thành do quá trình thủy phân cefditoren pivoxil sẽ kết hợp với carnitin trong máu tạo thành pivaloylcarnitin và được bài tiết ra ngoài qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm, Gram dương nhạy cảm, bao gồm các nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da.

Điều trị viêm họng và viêm amidan do các chủng *Streptococcus pyogenes* (liên cầu beta tan máu nhóm A) nhạy cảm. Mặc dù cefditoren có tác dụng tiêu diệt *Streptococcus pyogenes* vùng mũi họng, nhưng tác dụng của thuốc trong dự phòng thấp tim do liên cầu vẫn còn đang được xem xét.

Điều trị các đợt cấp của viêm phế quản mạn tính mức độ nhẹ và vừa gây ra bởi các chủng *Haemophilus influenzae* (bao gồm cả chủng có tiết beta-lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm cả chủng có tiết beta-lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ với chủng nhạy cảm với penicilin), *Moraxella catarrhalis* (bao gồm cả chủng tiết beta-lactamase).

Điều trị các trường hợp viêm phổi mắc phải tại cộng đồng gây ra bởi các chủng *Haemophilus influenzae* (bao gồm cả chủng có tiết beta-lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm cả chủng

có tiết beta-lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ với chủng nhạy cảm với penicilin), *Moraxella catarrhalis* (bao gồm cả chủng có tiết beta-lactamase).

Điều trị nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da gây ra bởi các chủng *Staphylococcus aureus* (bao gồm cả chủng có tiết beta-lactamase), *Streptococcus pyogenes* nhạy cảm.

Chống chỉ định

Quá mẫn với cefditoren, các cephalosporin khác.

Thiếu hụt carnitin hoặc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh dẫn tới thiếu hụt carnitin trên lâm sàng.

Quá mẫn với protein của sữa.

Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ dưới 12 tuổi.

Thận trọng

Điều trị bằng kháng sinh bao gồm cả cefditoren có thể làm mất cân bằng hệ vi sinh ở đại tràng, làm cho *Clostridium difficile* phát triển quá mức. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* và viêm đại tràng giả mạc có thể ở mức độ từ nhẹ đến nguy kịch. Các siêu độc tố do *Clostridium difficile* tiết ra gây ra tăng tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do kháng kháng sinh và phải cắt bỏ đại tràng. Cần theo dõi biểu hiện này trong quá trình điều trị.

Cần theo dõi và phát hiện các biểu hiện quá mẫn khi dùng cefditoren. Thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có tiền sử quá mẫn với penicilin (đặc biệt là những trường hợp quá mẫn biểu hiện qua trung gian IgE như phản vệ, mày đay).

Thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có tiền sử co giật, nếu trong trường hợp có kèm theo suy thận, nguy cơ co giật tăng cao.

Sử dụng thận trọng cho những trường hợp suy gan, suy thận, hiệu chỉnh liều nếu người bệnh suy thận nặng.

Đối với người bệnh thiếu hụt carnitin, không sử dụng cefditoren kéo dài do cefditoren gây tăng đào thải carnitin.

Do cefditoren có thể gây kéo dài thời gian prothrombin, vì vậy cần thận trọng khi sử dụng ở những người bệnh có rối loạn chảy máu.

Viên nén cefditoren có chứa tá dược natri caseinat, có thể gây phản ứng quá mẫn ở những người bệnh có tiền sử quá mẫn với protein của sữa.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật không thấy các phản ứng bất lợi đối với thai nhi. Các cephalosporin qua được nhau thai và được coi là an toàn với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc phân bố được vào trong sữa mẹ, vì vậy sử dụng thận trọng với những phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Tiêu chảy (11 - 15%).

TKTW: đau đầu (2 - 3%).

Nội tiết và chuyển hóa: tăng glucose huyết (1 - 2%).

Tiêu hóa: buồn nôn (4 - 6%), đau bụng (2%), chán ăn (1 - 2%), nôn (1%).

Sinh dục: viêm âm đạo (3 - 6%).

Huyết học: giảm hematocrit (2%).

Thận: đái máu (3%), bạch cầu niệu (2%).

Các ADR khác: (ADR < 1% nhưng quan trọng hoặc gây đe dọa tính mạng):

Suy thận cấp, dị ứng, đau khớp, hen phế quản, tăng nitơ phi protein huyết, giảm calci huyết, tăng thời gian đông máu, hồng ban cố định, nhiễm sắc, nhiễm nấm, tăng glucose huyết, viêm phổi kẽ, giảm bạch cầu, tăng kali huyết, giảm natri huyết, viêm đại tràng giả mạc, hội chứng Stevens-Johnson, xuất huyết giảm tiểu cầu, hoại tử da nhiễm độc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phương pháp xử trí một số ADR như sau:

Nếu có viêm đại tràng giả mạc hoặc tiêu chảy do *Clostridium difficile*, thường phải ngừng kháng sinh. Có trường hợp chỉ cần ngừng kháng sinh là hết triệu chứng. Những trường hợp tiêu chảy vừa và nặng cần phải truyền dịch, điện giải, bổ sung protein, kháng sinh có tác dụng với *Clostridium difficile* (như metronidazol uống hoặc vancomycin). Trường hợp cần thiết phải phẫu thuật cắt đại tràng.

Nếu có quá mẫn do cefditoren, cần ngừng cefditoren và điều trị triệu chứng phù hợp.

Giảm tác dụng của prothrombin có thể xảy ra với những đối tượng có nguy cơ (người bệnh suy thận, suy gan, dinh dưỡng kém, sử dụng kháng sinh kéo dài, điều trị dài hạn với thuốc chống đông), những trường hợp này phải theo dõi thời gian đông máu và bổ sung vitamin K.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống thuốc cùng với bữa ăn nhằm làm tăng hấp thu thuốc vào máu. Cefditoren uống dưới dạng cefditoren pivoxil nhưng liều tính theo cefditoren, 245 mg cefditoren pivoxil tương đương 200 mg cefditoren.

Liều lượng

Trẻ em trên 12 tuổi và người lớn: 200 - 400 mg/lần, 2 lần/ngày.

Điều trị viêm họng và amidan: 200 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 10 ngày.

Điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp: Dợt cấp của viêm phế quản mạn tính: 400 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 10 ngày; viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: 400 mg/lần, 2 lần/ngày trong 14 ngày.

Điều trị nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da: 200 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 10 ngày.

Liều ở người bệnh suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều nếu người bệnh suy thận nhẹ (Cl_{cr} 50 - 80 ml/phút), nhà sản xuất khuyến cáo chỉ dùng tối đa 200 mg/lần, 2 lần/ngày cho những người bệnh suy thận vừa (Cl_{cr} 30 - 49 ml/phút) và 200 mg/lần, 1 lần 1 ngày cho người bệnh suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút). Những người bệnh suy thận giai đoạn cuối chưa xác định được liều phù hợp.

Liều ở bệnh nhân suy gan: Nhà sản xuất khuyến cáo không cần hiệu chỉnh liều ở người bệnh suy gan mức độ nhẹ và vừa. Chưa có thông tin về dược động học của cefditoren ở những người bệnh suy gan nặng.

Đối với người cao tuổi: Không có khuyến cáo đặc biệt về liều nếu người bệnh có chức năng thận bình thường.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính: Probenecid làm tăng nồng độ cefditoren trong huyết tương do đó làm tăng tác dụng/độc tính của cefditoren.

Giảm tác dụng: Các antacid, thuốc ức chế bơm proton và thuốc đối kháng thụ thể H_2 làm giảm hấp thu cefditoren, vì vậy làm giảm tác dụng/độc tính của cefditoren. Tránh sử dụng đồng thời các thuốc này với cefditoren.

Tương tác với thức ăn: Thức ăn làm tăng hấp thu cefditoren. Bữa ăn có nhiều mỡ có thể làm sinh khả dụng của thuốc tăng lên tối đa.

Tương tác về xét nghiệm: Có thể gây ra phản ứng Coombs trực tiếp dương tính, test ferricyanid âm tính giả, test glucose niệu dương tính giả khi dùng Clinitest.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CEFEPIM

Tên chung quốc tế: Cefepime.

Mã ATC: J01DE01.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 4.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột cefepim hydroclorid để pha tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Lọ chứa 0,5 g; 1 g; 2 g cefepim.

Dịch truyền tĩnh mạch cefepim hydroclorid chứa 20 mg cefepim trong mỗi ml dung dịch dextrose 2% (đã được đông băng): Túi 1 g (50 ml) và 2 g (100 ml).

Dược lực học

Cơ chế tác dụng: Cefepim là thuốc kháng sinh bán tổng hợp nhóm cephalosporin thế hệ 4. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBP), ức chế bước cuối cùng chuyển hóa peptit của quá trình tổng hợp thành tế bào vi khuẩn.

Phổ tác dụng

Vi khuẩn Gram âm: Cefepim chống lại các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với hầu hết các cephalosporin thế hệ 3. Tuy nhiên, thuốc cũng có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram âm đã kháng hầu hết các cephalosporin thế hệ 3 như *Pseudomonas aeruginosa* và một số *Enterobacteriaceae*. Tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa* tương tự ceftazidim.

Cefepim có hoạt tính cả *in vitro* và trên lâm sàng đối với các vi khuẩn *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* và *Pseudomonas aeruginosa*.

Hoạt tính của thuốc được ghi nhận *in vitro* nhưng chưa ghi nhận trên lâm sàng đối với các vi khuẩn *Acinetobacter calcoaceticus* (dưới loài *Iwoffii*), *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter agglomerans*, *Haemophilus influenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*.

Vi khuẩn Gram dương: Cefepim có hoạt tính cả *in vitro* và trên lâm sàng đối với các vi khuẩn *Staphylococcus aureus* (chỉ chủng nhạy methicilin), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* và *Streptococcus* nhóm viridans.

Hoạt tính của thuốc được ghi nhận *in vitro* nhưng chưa ghi nhận trên lâm sàng đối với các vi khuẩn *Staphylococcus epidermidis* (chỉ chủng nhạy methicilin), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*. So với một số cephalosporin thế hệ 3 (như ceftazidim), cefepim có hoạt tính *in vitro* mạnh hơn đối với một số vi khuẩn Gram dương (ví dụ: *Staphylococcus*).

Hoạt tính diệt khuẩn của cefepim được hiệp đồng tác dụng khi phối hợp với gentamicin hoặc amikacin.

Kháng thuốc: Hầu hết các chủng *Enterococcus* (ví dụ *Enterococcus faecalis*), *Staphylococcus* kháng methicilin đều kháng cefepim. Cefepim không có hoạt tính đối với *Stenotrophomonas maltophilia*. Vi khuẩn kháng cefepim thông qua một hoặc nhiều cơ chế. Cefepim ổn định với hầu hết các beta-lactamase được biến đổi bởi plasmid và thông qua nhiễm sắc thể, nhưng có thể bị thủy phân bởi một số beta-lactamase phổ rộng gặp chủ yếu ở *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae* và do các enzym bị biến đổi bởi nhiễm sắc thể. Các PBP của vi khuẩn có thể giảm ái lực gắn cefepim. Tính kháng cefepim của *Streptococcus pneumoniae* và các *Streptococcus* khác liên quan đến biến đổi ở PBP, trong khi tính kháng của *Staphylococcus* là do sản xuất các PBP giảm ái lực gắn cefepim. Các cơ chế kháng thuốc khác của vi khuẩn như làm giảm tính thấm thuốc qua màng và sản xuất bơm tống thuốc.