

**Tương kỵ**

Với dung dịch natri bicarbonat: Làm giảm tác dụng thuốc. Không pha ceftazidim vào dung dịch có pH trên 7,5 (không được pha thuốc vào dung dịch natri bicarbonat).

Phối hợp với vancomycin phải tiêm riêng vì gây kết tủa.

Không pha lẫn ceftazidim với các aminoglycosid (gentamicin, streptomycin) hoặc metronidazol. Phải tráng rửa cẩn thận các ống thông và bơm tiêm bằng nước muối (dung dịch natri clorid 0,9%) giữa các lần dùng hai loại thuốc này để tránh gây kết tủa.

**Quá liều và xử trí**

Đã gặp ở một số người bệnh suy thận. Phản ứng bao gồm co giật, bệnh lý não, run rẩy, dễ bị kích thích thần kinh - cơ. Cần phải theo dõi cẩn thận trường hợp người bệnh bị quá liều cấp và có điều trị hỗ trợ. Khi suy thận, có thể cho thẩm tách máu hoặc màng bụng để loại trừ thuốc nhanh.

Cập nhật lần cuối: 2018.

**CEFTIBUTEN**

**Tên chung quốc tế:** Cefitibuten.

**Mã ATC:** J01DD14.

**Loại thuốc:** Kháng sinh bán tổng hợp, nhóm cephalosporin thế hệ 3.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang: 400 mg.

Bột pha hỗn dịch uống: 90 mg/5 ml.

**Dược lực học****Phổ tác dụng**

*Vi khuẩn Gram âm ưa khí:*

Cefitibuten có hoạt phổ rộng hơn trên các vi khuẩn Gram âm ưa khí so với các kháng sinh cephalosporin thế hệ 1 và 2. *In vitro*, cefitibuten có hoạt lực diệt khuẩn cao với nhiều vi khuẩn Gram âm ưa khí, đặc biệt là *Enterobacteriaceae*. Các chủng nhạy cảm bao gồm: *Aeromonas hydrophila*, *Citrobacter* (*C. amolonicus* và *C. diversus*), *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* (*K. aerogenes*, *K. oxytoca* và *K. pneumonia*), *Morganell morganii*, *Proteus* (*P. mirabilis* và *P. vulgaris*), *Providencia* (*P. rettgeri* và *P. stuartii*), *Salmonella*, *Serratia* (*S. liquefacien*, *S. marcescens* và *S. rubidaea*). Cefitibuten có hoạt tính diệt khuẩn rất cao đối với *Haemophilus influenzae* và *Neisseria spp.*

Các chủng *Moraxella catarrhalis* kháng amoxicilin có độ nhạy từ trung bình đến cao với cefitibuten, nhưng các kháng sinh cefixim, amoxicilin - acid clavulanic và erythromycin có hoạt tính diệt khuẩn tốt hơn cefitibuten trên các chủng này.

Các chủng *Citrobacter freundii* và *Enterobacter cloacae* thường kháng cefitibuten. Các loài *Acinetobacter* và *Pseudomonas* đều đã kháng cefitibuten, ngoại trừ *Pseudomonas acidovorans*.

*Vi khuẩn Gram dương ưa khí:*

Cefitibuten có hoạt tính diệt khuẩn đối với *Streptococcus pyogenes* và *Streptococcus pneumoniae* còn nhạy cảm với penicilin. Các chủng tụ cầu kháng methicilin có thể kháng lại cefitibuten, mặc dù kết quả thử độ nhạy cảm *in vitro* có thể cho thấy các chủng này còn nhạy cảm với thuốc. Các vi khuẩn *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* và *Listeria monocytogenes* đều đã kháng cefitibuten.

*Vi khuẩn kỵ khí:*

Cefitibuten có rất ít tác dụng với loài *Bacteroides*.

**Tác dụng hiệp đồng:**

Cefitibuten có tác dụng hiệp đồng với các kháng sinh aminoglycosid

trên nhiều vi khuẩn Gram âm ưa khí và *Streptococcus*. Cefitibuten có tác dụng hậu kháng sinh khoảng 1 giờ đối với *S. pneumoniae*.

**Cơ chế tác dụng**

Giống như các kháng sinh nhóm beta-lactam khác, cefitibuten ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn bằng cách gắn với một hoặc nhiều protein đích (protein gắn penicilin -PBP) rồi ức chế tổng hợp peptidoglycan ở thành tế bào. Các kháng sinh beta-lactam được cho là bất hoạt transpeptidase thông qua quá trình acyl hóa của enzym này với cầu CO-N của vòng beta-lactam.

**Dược động học**

Dược động học của cefitibuten là tuyến tính phụ thuộc liều trên khoảng liều 200 - 400 mg, nhưng không còn tuyến tính khi ở mức liều cao hơn.

**Hấp thu:** Cefitibuten được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn theo đường uống, cả khi dùng viên nang hay hỗn dịch uống. Sinh khả dụng đường uống của thuốc là 75 - 90%. Sinh khả dụng của dạng hỗn dịch và viên nang là tương đương nhau.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh là 2 - 3 giờ. Nồng độ đỉnh của thuốc ở người lớn sau khi uống liều đơn 400 mg là 15 microgam/ml, ở trẻ em sau khi uống liều đơn 9 mg/kg là 13,4 microgam/ml.

Thức ăn có thể làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu của cefitibuten đường uống, tuy nhiên không đáng kể. Ảnh hưởng của thức ăn đối với dạng hỗn dịch uống lớn hơn so với dạng viên nang. Khi dùng viên nang, lượng thuốc được hấp thu giảm 8% còn khi dùng dạng hỗn dịch uống thì lượng thuốc được hấp thu có thể giảm 12%.

**Phân bố:** Sau khi vào cơ thể, tỷ lệ thuốc được gắn với protein huyết tương khoảng 65 - 77%. Thể tích phân bố trung bình của cefitibuten ở người lớn là 0,21 lít/kg và ở trẻ em là 0,5 lít/kg.

Trong cơ thể, cefitibuten được phân bố vào các dịch viêm, dịch tiết phế quản, dịch tiết mũi, đờm, dịch tai giữa, dịch tiết khí quản và amidan.

Ở người lớn, nồng độ cefitibuten ở biểu mô và niêm mạc phế quản xấp xỉ 15% và 37% so với nồng độ trong huyết tương. Nồng độ thuốc trong đờm xấp xỉ 7% nồng độ trong huyết tương.

Trên bệnh nhi từ 7 tháng đến 4 tuổi mắc viêm tai giữa cấp, sau khi uống cefitibuten liều 9 mg/kg ngày 1 lần, nồng độ của thuốc ở dịch tai giữa vào ngày thứ 3 điều trị là 4,4; 14,3; 0,8 và 0,9 microgam/ml sau 2, 4, 6 và 12 giờ uống thuốc; trong khi nồng độ thuốc trong huyết tương lần lượt là 14,5; 10; 2,72 và 0,28 microgam/ml.

Không có thông tin về phân bố của thuốc trong dịch não tủy.

Chưa rõ thuốc có qua hàng rào nhau thai không. Lượng thuốc vào sữa mẹ rất ít.

**Chuyển hóa:** Các chất chuyển hóa của cefitibuten ở dạng đồng phân *trans*, có hoạt tính diệt khuẩn nhẹ.

**Thải trừ:** Nửa đời thải trừ của cefitibuten ở người lớn khỏe mạnh và có chức năng thận bình thường là 2 - 2,6 giờ; ở trẻ em từ 6 tháng đến 16 tuổi là 1,9 - 2,5 giờ.

Trên bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin lần lượt 30 - 49, 5 - 29 và dưới 5 ml/phút thì nửa đời thải trừ trung bình của thuốc lần lượt là 7,1; 13,4 và 22,3 giờ.

Cefitibuten được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, với khoảng 56% lượng thuốc. Khoảng 39% lượng thuốc được thải trừ qua phân trong vòng 24 giờ.

Cefitibuten bị loại khi lọc máu nhưng không rõ thuốc có bị loại khi lọc màng bụng không. Khoảng 39 - 65% lượng thuốc được loại khỏi cơ thể trong thời gian lọc từ 2 đến 4 giờ.

**Chỉ định**

Cefitibuten được chỉ định để điều trị những nhiễm khuẩn nhẹ đến trung bình dưới đây:

Đợt cấp của viêm phế quản mạn có bội nhiễm do vi khuẩn

*Haemophilus influenzae* (gồm cả chủng sinh beta-lactamase), *Moraxella catarrhalis* (gồm cả chủng sinh beta-lactamase) hoặc *Streptococcus pneumoniae* (chỉ chủng nhạy penicilin).

Viêm tai giữa cấp do vi khuẩn *Haemophilus influenzae* (gồm cả chủng sinh beta-lactamase), *Moraxella catarrhalis* (gồm cả chủng sinh beta-lactamase) hoặc *Streptococcus pyogenes*.

Viêm họng và viêm amidan do *Streptococcus pyogenes*.

### Chống chỉ định

Tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

### Thận trọng

Hiệu quả và an toàn của ceftibuten chưa được ghi nhận ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 6 tháng tuổi.

Cần khai thác rõ tiền sử dị ứng kháng sinh cephalosporin, penicilin của bệnh nhân trước khi dùng thuốc. Nếu dùng thuốc trên bệnh nhân có tiền sử dị ứng penicilin cần giám sát chặt chẽ vì nguy cơ kháng chéo cephalosporin trên bệnh nhân dị ứng penicilin là 10%. Liều dùng của ceftibuten cần hiệu chỉnh trên bệnh nhân suy thận, đặc biệt khi độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút và bệnh nhân lọc máu.

Thuốc có thể làm thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột, tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của vi khuẩn Clostridium. Do vậy cần thận trọng trên những bệnh nhân có bệnh đường tiêu hóa, như viêm ruột kết.

### Thời kỳ mang thai

Ceftibuten không gây quái thai trên chuột ở liều uống 400 mg/kg/ngày (xấp xỉ 8,6 lần liều dùng trên người tính theo mg/m<sup>2</sup>/ngày). Ceftibuten không gây quái thai trên thỏ ở liều uống 40 mg/kg/ngày (xấp xỉ 1,5 lần liều dùng trên người tính theo mg/m<sup>2</sup>/ngày) và không có bằng chứng thuốc gây hại cho bào thai. Tuy nhiên hiện chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát về việc sử dụng ceftibuten trên phụ nữ mang thai, thuốc chỉ sử dụng trong thai kỳ khi thật sự cần thiết.

### Thời kỳ cho con bú

Ceftibuten được bài tiết vào sữa mẹ với lượng rất nhỏ không đáng kể. Sau khi dùng ceftibuten liều đơn 200 mg thì nồng độ thuốc trong sữa mẹ ở dưới ngưỡng phát hiện 1 microgam/ml. Hiện cũng chưa ghi nhận ADR nào của thuốc trên trẻ bú mẹ. Có thể sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú tuy nhiên cần thận trọng.

### Tác dụng không mong muốn (ADR)

#### Thường gặp

Tiêu hóa: tiêu chảy, nôn, buồn nôn, đau bụng, khó tiêu.

TKTW: đau đầu, chóng mặt.

Máu: giảm hemoglobin, tăng bạch cầu ưa acid.

Gan: tăng urê, tăng ALT (GPT), tăng bilirubin.

#### Ít gặp

Toàn thân: mệt mỏi.

Da: ngứa, phát ban, mề đay.

Tiêu hóa: táo bón, phân lỏng, đầy hơi, chán ăn, thay đổi vị giác, khô miệng.

Máu: tăng hoặc giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Gan: tăng enzym gan AST, tăng alkaline phosphatase, vàng da.

Hô hấp: khó thở, nghẹt mũi.

Khác: viêm âm đạo.

Ngoài các ADR kể trên, cũng cần lưu ý đến những ADR đã được ghi nhận từ các kháng sinh khác nhóm cephalosporin, bao gồm: dị ứng, phản vệ, sốt do thuốc, hội chứng Stevens-Johnson, giảm

chức năng thận, độc tính trên thận, gan ứ mật, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết, xuất huyết, gây dương tính giả glucose niệu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu hạt, viêm đại tràng giả mạc. Một số kháng sinh cephalosporin có thể gây co giật, đặc biệt khi không giảm liều trên bệnh nhân suy thận.

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi ngờ phản ứng dị ứng, cần ngừng thuốc ngay và đưa người bệnh đến gặp bác sĩ.

Nếu có co giật, có thể dùng các thuốc chống co giật.

### Liều lượng và cách dùng

*Điều trị đợt cấp của viêm phế quản mạn có bội nhiễm:*

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: uống 400 mg, ngày 1 lần, trong 10 ngày; tối đa 400 mg/ngày.

*Điều trị viêm tai giữa cấp, viêm họng và viêm amidan:*

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: Uống 400 mg, ngày 1 lần, trong 10 ngày; tối đa 400 mg/ngày.

Trẻ em từ 6 tháng đến 11 tuổi: Uống 9 mg/kg ngày 1 lần, trong 10 ngày; liều tối đa 400 mg/ngày. Trẻ có cân nặng trên 45 kg nên dùng liều tối đa 400 mg, ngày 1 lần.

Trên bệnh nhân suy thận: Hiệu chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin (Cl<sub>cr</sub>). Cl<sub>cr</sub> từ 50 ml/phút trở lên: không cần hiệu chỉnh liều; Cl<sub>cr</sub> 30 - 49 ml/phút: 4,5 mg/kg hoặc 200 mg mỗi 24 giờ; Cl<sub>cr</sub> 5 - 29 ml/phút: 2,25 mg/kg hoặc 100 mg mỗi 24 giờ.

Trên bệnh nhân lọc máu 2 - 3 lần/tuần, ceftibuten được dùng liều đơn viên nang 400 mg hoặc 9 mg/kg hỗn dịch uống (liều tối đa 400 mg) vào cuối mỗi lần lọc máu.

Trên bệnh nhân suy gan: Dữ liệu chưa đầy đủ cho thấy suy giảm chức năng gan mạn không ảnh hưởng đến dược động học của ceftibuten. Không có khuyến cáo hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan.

### Tương tác thuốc

Thuốc làm tăng nguy cơ độc tính của ceftibuten: Các thuốc kháng H<sub>2</sub> bao gồm cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin làm tăng pH dạ dày nên làm tăng sinh khả dụng của ceftibuten.

Thuốc làm chậm tác dụng của ceftibuten: Lixisenatid làm chậm tháo rỗng dạ dày nên có thể làm chậm quá trình hấp thu ceftibuten khi dùng chung. Nếu cần phối hợp 2 thuốc, nên uống ceftibuten ít nhất 1 giờ trước khi dùng tiêm lixesenatid.

Thuốc bị giảm tác dụng khi phối hợp với ceftibuten: Ceftibuten làm giảm đáp ứng miễn dịch của vắc xin tả, vắc xin thương hàn. Ceftibuten làm giảm tác dụng tránh thai của các thuốc tránh thai đường uống như desogestrel, dienogest, drospirenon, estradiol, ethinyl estradiol, ethynodiol, etonogestrel, levonorgestrel, medroxyprogesteron, mestranol, norelgestromin, norethindron, norgestimát, norgestrel do ceftibuten làm thay đổi vi khuẩn đường ruột nên làm thay đổi vòng tuần hoàn gan ruột của các thuốc này.

Thuốc bị tăng nguy cơ độc tính khi phối hợp với ceftibuten: Ceftibuten làm tăng nguy cơ chảy máu của warfarin do liên quan đến sự thay đổi vi khuẩn đường ruột có chức năng tổng hợp vitamin K.

### Quá liều và xử trí

*Triệu chứng:* Kích thích TKTW dẫn đến co giật.

*Xử trí:* Có thể loại bỏ thuốc qua lọc máu. Khoảng 65% lượng thuốc trong máu có thể bị loại nhờ lọc máu. Nếu có co giật, có thể dùng các thuốc chống co giật.

*Cập nhật lần cuối:* 2019.