



DINCLESSE

THUỐC NÀY CHỈ SỬ DỤNG THEO ĐƠN THUỐC.

ĐỂ XÉT TÂM TAY TRẺ EM - ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ

1. Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa

Thành phần hoạt chất: Cefditoren (dưới dạng muối cefditoren pivoxil):.....400mg
Thành phần tá dược: HydroxyPropyl Cellulose, Pregelatinized starch, Croscarmellose Natri, Mannitol, Magnesi stearat, Opadry II màu vàng (chứa polyvinyl alcohol, màu vàng quinoline aluminum lake, polyethylene glycol, talc, lecithin, màu đỏ FD&C#40, màu xanh FD&C#1).

2. Dạng bào chế và mô tả: Viên nén hình caplet, bao phim màu vàng. Một mặt có khắc vạch, một mặt trơn. Thành và cạnh viên lảnh lặn. Vạch giữa không chia đôi viên thuốc thành 2 phần bằng nhau.

3. Chỉ định điều trị

Dinclesse (cefditoren pivoxil) được chỉ định trong điều trị nhiễm khuẩn nhẹ tới trung bình ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra:

Cơn cấp của viêm phế quản mãn do *Haemophilus influenzae* (bao gồm cả chủng sinh β -lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm cả chủng sinh β -lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ với chủng nhạy cảm với penicillin), hoặc *Moraxella catarrhalis* (bao gồm cả chủng sinh β -lactamase).

Viêm phổi mắc phải trong cộng đồng do *Haemophilus influenzae* (bao gồm cả chủng sinh β -lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm cả chủng sinh β -lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ với chủng nhạy cảm với penicillin), hoặc *Moraxella catarrhalis* (bao gồm cả chủng sinh β -lactamase).

Viêm họng/Amygdale do *Streptococcus pyogenes*.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc chưa biến chứng gây ra do *Staphylococcus aureus* (bao gồm cả chủng sinh β -lactamase) hoặc *Streptococcus pyogenes*.

4. Liều dùng và cách dùng: Liều dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.

Loại nhiễm khuẩn	Liều dùng	Thời gian
Viêm phổi mắc phải trong cộng đồng	400mg, ngày 2 lần	14 ngày
Đợt cấp của viêm phế quản mãn	400mg, ngày 2 lần	10 ngày
Viêm amygdale/viêm họng	200mg, ngày 2 lần	10 ngày
Nhiễm trùng da và cấu trúc		

Uống thuốc sau khi ăn.

Với bệnh nhân suy thận: Không cần điều chỉnh liều với bệnh nhân suy thận mức trung bình (CLcr: 50-80 mL/phút/1.73 m²). Với bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, liều khuyến cáo là 200mg, ngày 2 lần; và bệnh nhân suy thận nặng là 200mg, ngày 1 lần.

Bệnh nhân suy gan: Không cần điều chỉnh liều với bệnh nhân suy gan trung bình và nhẹ. Với bệnh nhân suy gan nặng, hiện chưa có dữ liệu về dược động học của cefditoren.

5. Chống chỉ định:

Không dùng thuốc cho bệnh nhân có tiền sử nhạy cảm với cephalosporin hoặc với các thành phần khác của thuốc.

Không dùng Dinclesse cho bệnh nhân thiếu hụt carnitine hoặc rối loạn chuyển hoá bẩm sinh dẫn tới thiếu hụt carnitine

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Cần thận trọng khi chỉ định Dinclesse cho bệnh nhân tiền sử dị ứng với cephalosporins, penicillin hoặc thuốc khác. Với những bệnh nhân bị dị ứng với penicillin cần theo dõi chặt chẽ khi chỉ định dùng cefditoren do bệnh nhân có thể bị dị ứng chéo.

Viêm ruột kết màng giả đã được báo cáo ở hầu hết các kháng sinh, bao gồm cả cefditoren. Do vậy, cần lưu ý tới chẩn đoán này khi dùng thuốc cho bệnh nhân bị tiêu chảy do dùng kháng sinh.

Điều trị bằng kháng sinh làm thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột và có thể giúp cho vi khuẩn có hại phát triển. Các nghiên cứu chỉ ra rằng, độc tố do *Clostridium difficile* sản sinh ra là nguyên nhân chính gây ra viêm ruột kết do kháng sinh.

Dinclesse không khuyến cáo dùng trong những phác đồ cần điều trị kháng sinh dài ngày do các thuốc khác chứa pivalate khi dùng trên 1 tháng gây ra hiện tượng thiếu hụt carnitine. Khi dùng ngắn hạn hoặc dùng lặp lại trong thời gian ngắn, thuốc không gây ra hiện tượng này. Ảnh hưởng của Cefditoren pivoxil tới nồng độ carnitine khi dùng ngắn ngày hiện chưa được biết.

Những bệnh nhân bị viêm phổi cộng đồng mắc phải dùng cefditoren 200mg ngày 2 lần trong 14 ngày, nồng độ carnitine trong máu giảm khoảng 30%. Khi dùng liều 400mg ngày 2 lần trong 14 ngày, nồng độ carnitine giảm khoảng 46%. Nồng độ carnitine trở về mức thông thường trong vòng 7 ngày từ khi ngưng thuốc. Các nghiên cứu với bệnh nhân bị viêm phổi cộng đồng mắc phải cho thấy không ghi nhận tác dụng phụ do giảm nồng độ carnitine. Tuy nhiên, với những nhóm bệnh nhân khác (như bệnh nhân suy thận hoặc giảm khối lượng cơ), nguy cơ này tăng lên khi dùng cefditoren pivoxil. Hơn nữa, sự hiệu chỉnh liều dùng với bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối chưa được thiết lập.

Cũng như với các kháng sinh khác, việc dùng kéo dài có thể gây tăng nguy cơ kháng thuốc. Cephalosporins có thể gây ra suy giảm hoạt động prothrombin, đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận hoặc gan hoặc dinh dưỡng kém và những bệnh nhân trước đó cần điều trị bằng phác đồ chống đông. Cần theo dõi thời gian prothrombin và có thể phải chỉ định dùng vitamin K nếu cần thiết. Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự khác biệt giữa cefditoren và cephalosporins đối chiếu với nguy cơ kéo dài thời gian prothrombin.

Cần uống Dinclesse sau khi ăn để tăng sinh khả dụng. Thuốc có thể dùng đồng thời với thuốc tránh thai đường uống. Không khuyến cáo dùng đồng thời Dinclesse với thuốc kháng dịch vị.

7. Phụ nữ có thai và cho con bú

Cefditoren pivoxil không gây ra quái thai trong nghiên cứu trên thỏ và chuột với mức liều 1000mg/kg/ngày, tương đương khoảng 24 lần liều dùng 200mg ngày 2 lần ở người tính tương đương theo mg/m²/ngày. Ở thỏ, liều cao nhất được nghiên cứu là 90mg/kg/ngày, gấp 4 lần liều dùng 200mg, ngày 2 lần ở người tính theo mg/m²/ngày. Ở mức liều này, thuốc gây độc cho thỏ mẹ và dẫn tới đẻ non.

Trong nghiên cứu sau sinh ở chuột, cefditoren pivoxil không gây tác dụng phụ nào tới sự sống sót, phát triển hành vi và thể chất cũng như khả năng sinh sản của chuột khi tới giai đoạn phát dục với liều lên tới 750mg/kg/ngày, gấp 18 lần liều dùng 200mg ngày 2 lần ở người tính tương đương theo mg/m²/kg.

Tuy nhiên, hiện chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người nên nếu thực sự cần thiết mới dùng cefditoren cho phụ nữ khi mang thai.

Cefditoren bài tiết vào sữa khi nghiên cứu trên chuột. Do nhiều thuốc được bài tiết vào sữa nên cần thận trọng khi dùng cefditoren cho phụ nữ cho con bú.

8. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Hiện chưa bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

9. Tương tác và tương kỵ của thuốc:

9.1. Tương tác thuốc

Thuốc tránh thai đường uống: Cefditoren pivoxil đa liều không ảnh hưởng tới động học của ethinyl estradiol.

Thuốc kháng dịch vị: Dùng đồng thời với thuốc kháng dịch vị chứa nhôm và magesi hydroxide làm giảm hấp thu của cefditoren sau khi ăn, cụ thể là giảm AUC 11% và C_{max} 14%. Mặc dù ảnh hưởng trên lâm sàng đáng kể chưa được biết nhưng không khuyến cáo dùng đồng thời hai thuốc này.

Thuốc kháng H₂: Dùng đơn liều famotidine đường tiêm đồng thời làm giảm hấp thu của cefditoren 400mg liều đơn sau khi ăn, thể hiện bởi giảm AUC 22% và C_{max} 27%. Hai thuốc này cũng không khuyến cáo dùng đồng thời mặc dù sự ảnh hưởng rõ rệt trên lâm sàng chưa được biết đến

Probenecid: Cũng như các kháng sinh β-lactam, việc dùng đồng thời với probenecid làm tăng C_{max} của cefditoren 49% và AUC 122% đồng thời kéo dài thời gian bán thải tới 53%.

Tương tác thuốc và xét nghiệm cận lâm sàng: Cephalosporins được biết đôi khi gây ra thử nghiệm Coombs' dương tính. Dương tính giả khi xét nghiệm đường trong nước tiểu đôi khi cũng xảy ra.

9.2. Tương kỵ của thuốc: Do không có các nghiên cứu về tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

10. Tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc

Hầu hết các tác dụng phụ do cefditoren thường nhẹ và tự hết. Các tác dụng phụ ghi nhận với tỷ lệ trên 1% bao gồm: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau đầu, đau bụng, chán ăn.

Các tác dụng phụ ghi nhận với tỷ lệ trên 0,1% khi dùng cefditoren 200mg hoặc 400mg ngày 2 lần bao gồm: dị ứng, chán ăn, suy nhược cơ thể, kéo dài thời gian đông máu, khô miệng, chóng mặt, ợ hơi, phù mắt, nhiễm nấm, tăng đường huyết, giảm bạch cầu, bất thường chức năng gan. Viêm ruột kết màng giả có thể xuất hiện trong hoặc sau khi dùng kháng sinh. Một số thay đổi về xét nghiệm cận lâm sàng có thể gặp phải bao gồm tiêu ra máu, bạch cầu trong nước tiểu, giảm hematocrit và tăng glucose. Tuy nhiên, hiện chưa biết được những thay đổi này gây ra do thuốc hay do tình trạng bệnh của bệnh nhân.

Các phản ứng phụ của nhóm thuốc Cephalosporin: Ngoài các tác dụng phụ liệt kê ở trên, bệnh nhân điều trị bằng cefditoren có thể gặp tác dụng phụ như các thuốc khác trong nhóm kháng sinh cephalosporin bao gồm: Dị ứng, sốc phản vệ, sốt do thuốc, hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, viêm đại tràng, rối loạn chức năng thận, các rối loạn chức năng gan như ứ mật, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu.

Một số thay đổi về cận lâm sàng như: kéo dài thời gian prothrombin; dương tính giả với xét nghiệm Coombs, đường niệu; tăng phosphatase kiềm; tăng bilirubin; giảm tiểu cầu.

Xử trí ADR: Hướng dẫn 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.

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc

11. Quá liều và xử trí:

Thông tin về quá liều của cefditoren pivoxil hiện chưa được ghi nhận. Tuy nhiên, cũng như các kháng sinh β-lactam khác, phản ứng quá liều bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy và co giật.

Cần tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

Xử trí: Lọc máu có thể giúp loại cefditoren ra khỏi cơ thể. Điều trị quá liều bao gồm điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

12. Đặc tính dược lực học: Mã ACT: J01DD16 – Kháng sinh nhóm Cephalosporin.

Cefditoren là kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin có tác dụng với các vi khuẩn gram âm và dương. Cefditoren ức chế sự tổng hợp màng do có ái lực với các protein gắn kết penicillin.

Cefditoren bền vững với một số β -lactamases, bao gồm penicillinases và một số cephalosporinases. Cefditoren có tác dụng với hầu hết các chủng vi sinh sau, trên cả in vitro và lâm sàng:

Vi khuẩn hiếu khí gram dương:

Staphylococcus aureus (chủng nhạy cảm với methicillin, bao gồm cả chủng sinh β -lactamase) nhưng không có tác dụng với chủng kháng methicillin.

Streptococcus pneumoniae (chỉ với chủng nhạy cảm với penicillin); *Streptococcus pyogenes*

Vi khuẩn hiếu khí gram âm: *Haemophilus influenzae* (bao gồm cả chủng sinh β -lactamase); *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm cả chủng sinh β -lactamase); *Moraxella catarrhalis* (bao gồm cả chủng sinh β -lactamase)

Với các vi khuẩn hiếu khí gram dương như *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus* (Groups C và G) và *Streptococcus*, nhóm viridans (chủng nhạy cảm penicillin và trung gian), hiện mới chỉ có các kết quả trên in vitro với MIC $\leq 0,125 \mu\text{g/mL}$ nhưng các kết quả trên lâm sàng chưa được kiểm chứng

13. Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Sau khi uống, cefditoren pivoxil hấp thu và thủy phân tạo thành cefditoren bởi esterases. Nồng độ đỉnh của cefditoren khi đói trung bình khoảng $1,8 \pm 0,6 \mu\text{g/mL}$ sau khi uống liều đơn 200 mg và đạt được sau uống từ 1,5 tới 3 giờ.

Cefditoren không tích lũy khi dùng phác đồ ngày 2 lần ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống khi đói của Cefditoren khoảng 14% và khi ăn bữa ăn ít mỡ là $16,15 \pm 3\%$. Thức ăn làm tăng AUC và C_{max} của cefditoren tương ứng 70% và 50%.

Phân bố: Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của cefditoren là $9,3 \pm 1,6 \text{ L}$. Cefditoren gắn kết chủ yếu với albumin, khoảng 88% và tỷ lệ này giảm khi lượng albumin trong huyết tương giảm.

Dịch bóng nước ở da: Nồng độ tối đa của cefditoren trong dịch bóng nước ở da sau khi uống 4-6 giờ liều 400mg đạt mức trung bình $1,1 \pm 0,42 \mu\text{g/mL}$. Nồng độ này tương đương $56 \pm 15\%$ nồng độ thuốc trong máu.

Mô amygdale: Với bệnh nhân cắt amygdale, trong trạng thái đói, nồng độ cefditoren trong mô amygdale là $0,18 \pm 0,07 \mu\text{g/g}$ sau uống liều 200mg từ 2 – 4 giờ. Nồng độ trung bình của thuốc ở amygdale là $12 \pm 3\%$ so với nồng độ thuốc trong máu.

Dịch não tủy: Thông tin về khả năng thuốc phân bố vào dịch não tủy hiện chưa có

Chuyển hoá và thải trừ:

Thời gian bán thải thải trừ của cefditoren là $1,6 \pm 0,4$ giờ ở người khỏe mạnh. Thuốc hầu như không chuyển hoá. Sau khi uống, thuốc thải trừ chủ yếu qua thận với lọc cầu thận khoảng 4-5L/giờ. Thuốc thải trừ kém ở những bệnh nhân mắc bệnh về thận

Cefditoren pivoxil được thủy phân tạo thành thành phần có hoạt tính là cefditoren kèm theo sự hình thành pivalate. Sau khi uống đa liều cefditoren pivoxil, trên 70% lượng pivalate được hấp thu. Pivalate chủ yếu được thải trừ qua thận qua sự hình thành pivaloylcarnitine.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người già: Ở người lớn trên 65 tuổi, AUC và C_{max} của cefditoren tăng tương ứng 26% và 33% so với người trẻ. Thời gian bán thải của thuốc cũng kéo dài hơn ở người lớn tuổi, $t_{1/2}$ tăng khoảng 16 - 26%. Thanh thải thận của thuốc ở người già chậm hơn khoảng 20 – 24% so với người trẻ. Nguyên nhân của hiện tượng này là do sự thay đổi về thanh thải creatinin ở người lớn tuổi.

Không cần điều chỉnh liều của cefditoren cho người lớn tuổi có chức năng thận bình thường (ở mức tuổi của họ)

Giới tính: AUC và C_{max} ở nữ cao hơn nam khoảng 14% và 16%. Thanh thải thận của thuốc ở nữ cũng chậm hơn khoảng 13% so với nam. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều khi dùng thuốc theo giới tính.

Suy thận: Thanh thải creatinin (CL_{cr}) giảm làm tăng lượng thuốc ở dạng tự do và giảm thải trừ cefditoren. C_{max} và AUC của thuốc ở trạng thái tự do với bệnh nhân suy thận nhẹ ($\text{CL}_{\text{cr}} 50\text{-}80 \text{ mL/phút/1,73m}^2 \text{ da}$) tương đương với ở người bình thường ($\text{CL}_{\text{cr}} >80 \text{ mL/phút/1,73m}^2 \text{ da}$) nhưng tăng ở bệnh nhân suy thận trung bình ($\text{CL}_{\text{cr}} 30\text{-}49 \text{ mL/phút/1,73m}^2 \text{ da}$) và nặng ($\text{CL}_{\text{cr}} <30 \text{ mL/phút/1,73m}^2 \text{ da}$) tương ứng 90%/114% với C_{max} và 232%/324% với AUC. Thời gian bán thải kéo dài tương ứng là 2,7 và 4,7 giờ ở bệnh nhân suy thận trung bình và nặng.

Bệnh nhân lọc máu: Lọc máu giúp loại khoảng 30% Cefditoren ra khỏi hệ thống (với thời gian lọc 4 giờ) nhưng không làm thay đổi thời gian bán thải của thuốc.

Bệnh gan: C_{max} và AUC của Cefditoren ở bệnh nhân bị suy gan mức nhẹ và trung bình tăng nhẹ (dưới 15%) so với người bình thường; do vậy, không cần điều chỉnh liều với những bệnh nhân này. Động học của thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu.

14. Trình bày: Hộp 3 vỉ x 10 viên

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng và tiêu chuẩn của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C .

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Chi nhánh Công ty Cổ phần Dược phẩm và Sinh học y tế

Lô III – 18, đường số 13, KCN Tân Bình, P. Tây Thạnh, Q. Tân Phú, TP. Hồ Chí Minh

Đt: (84-28) 38.150.974 - 38.156.101 Fax: (84-28) 39.330.513