https://trungtamthuoc.com/

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

FUDNADOL

Viên nén bao phim

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Cefditoren .....400 mg

(tương đương Cefditoren Pivoxil .....490,14 mg)

Thành phần tá dược:

Primellose, Natri lauryl sulfat, Tween (Polysorbate) 80, Hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) 615, Kollidon CLF, Magnesi stearat. Vivacoat (Hypromellose (HPMC) 6, Polyethylene glycol (PEG) 3350, Titan dioxyd, Polydextrose, Talc), Màu Tartrazin, Sắt oxyd vàng.

DẠNG BÀO CHẾ:

Mô tả: Viên nén bao phim màu vàng, mặt có vạch ngang - mặt có ký hiệu DN

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị các bệnh nhiễm khuẩn được liệt kê dưới đây với mức độ nhẹ đến trung bình ở người lớn và thanh thiếu niên (12 tuổi trở lên) gây ra bởi các chủng vi sinh vật nhạy cảm.

Đợt cấp của bệnh viêm phế quản mạn tính do *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng tiết β -lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm cả các chủng tiết β -lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ các chủng nhạy cảm với penicillin) hoặc *Moraxella catarrhalis* (bao gồm tiết β -lactamase).

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

Viêm họng/Viêm amidan do *Streptococcus pyogenes*. Lưu ý rằng, chế phẩm có hiệu quả diệt *Streptococcus pyogenes* từ hầu họng. Và chưa được nghiên cứu trong dự phòng thấp khớp sau viêm họng/viêm amidan do *Streptococcus pyogenes*. Chỉ có penicillin tiêm bắp đã được chứng minh là có hiệu quả dự phòng thấp khớp.

Nhiễm trùng da và cấu trúc da không biến chứng do *Staphylococcus aureus* (bao gồm các chủng tiết β -lactamase) hoặc *Streptococcus pyogenes*.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Cách dùng:

Dùng bằng đường uống. Nên uống cùng với bữa ăn

Liều dùng:

Người lớn và trẻ em > 12 tuổi:

Các trường hợp nhiễm khuẩn	Liều dùng	Thời gian dùng thuốc (ngày)
Đợt cấp của bệnh viêm phế quản mạn tính	400 mg x 2 lần/ngày	10
Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng	400 mg x 2 lần/ngày	14
Viêm họng/Viêm amidan Nhiễm trùng da và cấu trúc da không biến chứng	200 mg x 2 lần/ngày	10

https://trungtamthuoc.com/

Liều ở bệnh nhân suy thận:

Không cần hiệu chỉnh liều ở người bệnh nhân suy thận nhẹ (Clcr: 50 - 80 ml/phút/1,73m^2). Không dùng liều vượt quá 200 mg/lần x 2 lần/ngày cho những người bệnh suy thận trung bình (Clcr: 30 - 49 ml/phút/1,73m^2). Liều 200 mg/lần x 1 lần/ngày cho người bệnh suy thận nặng (Clcr < 30 ml/phút/1,73m^2). Chưa có mức liều cho người bệnh suy thận giai đoạn cuối.

Liều ở bệnh nhân suy gan:

Không cần hiệu chỉnh liều với người suy gan nhẹ hoặc trung bình. Chưa có nghiên cứu về dược động học của Cefditoren trên người 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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Người dị ứng hoặc mẫn cảm với cefditoren hoặc kháng sinh nhóm cephalosporin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Những bệnh nhân bị thiếu hụt carnitin hoặc các rối loạn về chuyển hóa có thể dẫn đến thiếu hụt carnitin đáng kể về mặt lâm sàng vì sử dụng Cefditoren bài tiết qua thận.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Trước khi điều trị bằng cefditoren, cần cẩn thận xác định bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với cefditoren hay cephalosporin khác không. Nếu cefditoren được dùng cho bệnh nhân nhạy cảm với penicillin, cần thận trọng vì đã có dữ liệu về quá mẫn chéo có thể xảy ra với nhóm kháng sinh β-lactam và tỉ lệ có thể lên tới 10%. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng đối với cefditoren, ngừng thuốc. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cấp tính có thể yêu cầu điều trị bằng epinephrin và các biện pháp điều trị cấp cứu khác, bao gồm thở oxy, truyền tĩnh mạch, kháng histamin tĩnh mạch, corticosteroids, máy ép tim và quản lý đường thở, nếu có chỉ định lâm sàng.

Viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo với gần như tất cả các kháng sinh, bao gồm cefditoren và có thể ở mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Do đó, điều quan trọng là phải xem xét chẩn đoán này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng các chất kháng khuẩn.

Điều trị bằng kháng sinh có thể làm mất cân bằng hệ vi sinh ở đại tràng và có thể làm phát triển quá mức của *Clostridium difficile*. 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.

Sau khi chẩn đoán xác định viêm đại tràng giả mạc, các biện pháp điều trị thích hợp nên được bắt đầu. Các trường hợp nhẹ của viêm đại tràng giả mạc thường đáp ứng với việc ngừng thuốc đơn thuần. Trong các trường hợp trung bình đến nặng, nên cân nhắc xử trí bằng truyền dịch và chất điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng thuốc kháng khuẩn có hiệu quả lâm sàng đối với bệnh viêm đại tràng do *Clostridium difficile*.

Cefditoren không được khuyến cáo khi cần điều trị kháng sinh kéo dài, vì các hợp chất chứa pivalat khác đã gây ra các biểu hiện lâm sàng của sự thiếu hụt carnitin khi sử dụng trong khoảng thời gian nhiều tháng. Không có ảnh hưởng lâm sàng của việc giảm carnitin liên quan đến điều trị ngắn hạn. Tác động lên nồng độ carnitin của các đợt điều trị cefditoren ngắn hạn lặp lại chưa được biết.

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh (tuổi trung bình 32,5 $\pm$7,6 tuổi) dùng liều 200 mg x 2 lần/ngày trong 10 ngày, mức giảm trung bình của nồng độ carnitin toàn phần trong huyết tương là 18,1 $\pm$7,2 nmole/mL, giảm 39% nồng độ carnitin trong huyết tương. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh (tuổi trung bình 34,7 $\pm$7,2 tuổi) dùng liều 400 mg x 2 lần/ngày trong 14 ngày, nồng độ carnitin trong huyết tương giảm trung bình là 33,3 $\pm$9,7 nmole/mL, giảm 63% nồng độ carnitin trong huyết tương. Nồng độ carnitin trong huyết tương trở lại khoảng bình thường trong vòng 7 đến 10 ngày sau khi ngừng cefditoren. Không nên đo carnitin huyết thanh hoặc dùng đồng thời carnitin bổ sung như một biện pháp chung cho những bệnh nhân đang điều trị ngắn hạn với cefditoren.

Cũng như các loại kháng sinh khác, điều trị kéo dài có thể dẫn đến sự xuất hiện và phát triển quá mức của các sinh vật kháng thuốc. Theo dõi cẩn thận bệnh nhân là điều cần thiết. Nếu bội nhiễm xảy ra trong khi điều trị, nên thực hiện liệu pháp thay thế thích hợp. Cephalosporin có thể làm giảm hoạt động của prothrombin. Những người có nguy cơ bao gồm bệnh nhân suy thận hoặc gan, hoặc tình trạng dinh dưỡng kém, cũng như bệnh nhân đang điều trị kháng sinh kéo dài và bệnh nhân đã ổn định trước đó với liệu pháp chống đông máu. Thời gian prothrombin nên được theo dõi ở những bệnh nhân có nguy cơ và dùng vitamin K ngoại sinh theo

https://trungtamthuoc.com/

chỉ định. Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có sự khác biệt giữa cefditoren và cephalosporin khi so sánh về tỷ lệ tăng thời gian prothrombin.

Trong thành phần thuốc có chứa tá dược:

Natri lauryl sulfat: Dùng thận trọng với người có làn da nhạy cảm vì có thể gây ra các phản ứng tại chỗ như châm chích hoặc cảm giác đốt.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Phân loại nhóm B.

Cefditoren không gây quái thai cho đến liều cao nhất được thử nghiệm trên chuột và thỏ. Ở chuột, liều này là 1000 mg/kg/ngày, gấp khoảng 24 lần so với liều 200 mg x 2 lần/ngày ở người tính theo mg/m^2/ngày. Ở thỏ, liều cao nhất được thử nghiệm là 90 mg/kg/ngày, cao gấp bốn lần liều 200 mg x 2 lần/ngày tính theo mg/m^2/ngày ở người. Liều lượng này gây ra độc tính nghiêm trọng cho mẹ, dẫn đến nhiễm độc thai nhi và sinh non. Trong một nghiên cứu về sự phát triển sau khi sinh ở chuột, cefditoren không tạo ra tác dụng phụ nào sau khi sinh về sự phát triển thể chất và hành vi, khả năng học tập và khả năng sinh sản khi trưởng thành giới tính khi được thử nghiệm ở liều lên đến 750 mg/kg/ngày, liều cao nhất được thử nghiệm.

Khoảng 18 lần liều dùng cho người là 200 mg x 2 lần/ngày tính theo mg/m^2/ngày. Tuy nhiên, không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát ở phụ nữ mang thai. Vì các nghiên cứu về sinh sản trên động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được phản ứng trên người, thuốc này chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai khi thực sự cần thiết

Phụ nữ đang cho con bú

Cefditoren được phát hiện trong sữa mẹ của chuột đang cho con bú. Vì thuốc được bài tiết qua sữa mẹ, nên thận trọng khi dùng cefditoren cho phụ nữ đang cho con bú

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

Hiện chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc tới khả năng lái xe hay vận hành máy. Tuy vậy, một số tác dụng phụ được ghi nhận (chóng mặt, ngủ gà, đau đầu) có thể ảnh hưởng tới khả năng lái xe hay vận hành máy. Bệnh nhân cần được khuyến cáo về tác dụng phụ này khi sử dụng thuốc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Thuốc tránh thai đường uống

Dùng nhiều liều cefditoren không ảnh hưởng đến dược động học của ethinyl estradiol, thành phần estrogen trong hầu hết các loại thuốc tránh thai.

Thuốc kháng acid

Sử dụng đồng thời một liều duy nhất thuốc kháng acid có chứa cả magie (800 mg) và nhôm (900mg) hydroxid làm giảm sự hấp thu đường uống 1 liều cefditoren 400 mg sau bữa ăn, bằng chứng là giảm 14% trong Cmax trung bình và giảm 11% AUC trung bình. Mặc dù ý nghĩa lâm sàng chưa được biết, nhưng không khuyến cáo dùng cefditoren đồng thời với thuốc kháng acid.

Thuốc đối kháng thụ thể H_2

Sử dụng đồng thời famotidin tiêm tĩnh mạch (20 mg) làm giảm sự hấp thu đường uống khi dùng liều 400 mg cefditoren duy nhất được dùng sau bữa ăn, bằng chứng là giảm 27% Cmax trung bình và giảm 22% giá trị trung bình. AUC. Mặc dù ý nghĩa lâm sàng chưa được biết rõ, nhưng không khuyến cáo dùng cefditoren đồng thời với các thuốc đối kháng thụ thể H_2.

Probenecid

Cũng như với các kháng sinh β-lactam khác, việc sử dụng đồng thời probenecid với cefditoren dẫn đến tăng phơi nhiễm cefditoren trong huyết tương với Cmax trung bình tăng 49%, AUC trung bình tăng 122%, và tăng 53% $t_{1/2}$.

Xét nghiệm

Cephalosporin đôi khi gây ra xét nghiệm Coombs trực tiếp dương tính. Phản ứng dương tính giả với glucose trong nước tiểu có thể xảy ra với các xét nghiệm khử đồng (dung dịch Benedict hoặc Fehling hoặc với Clinitest), nhưng không xảy ra với các xét nghiệm dựa trên enzym niệu (ví dụ: CLINISTIX, TES-TAPE).

https://trungtamthuoc.com/

Do kết quả âm tính giả có thể xảy ra trong xét nghiệm ferricyanid, nên sử dụng phương pháp glucose oxidase hoặc hexokinase để xác định nồng độ glucose trong máu/ huyết tương ở những bệnh nhân dùng cefditoren pivoxil.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong các thử nghiệm lâm sàng, 4299 bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên đã được điều trị với liều khuyến cáo viên nén cefditoren (200 mg hoặc 400 mg x 2 lần/ngày). Hầu hết các tác dụng phụ đều nhẹ và có thể hồi phục. Không có trường hợp tử vong hoặc thương tật vĩnh viễn nào gây ra bởi cefditoren.

Các tác dụng không mong muốn sau đây được các nhà nghiên cứu cho rằng có thể, có thể, hoặc chắc chắn liên quan đến viên nén cefditoren trong các thử nghiệm lâm sàng đa liều:

		200 mg x 2 lần/ngày (n=2409)	400 mg x 2 lần/ngày (n=1890)	Đối chứng[a] (n=2381)
Biến cố ≥ 1%	Tiêu chảy	11%	14%	7%
	Buồn nôn	4%	6%	5%
	Đau đầu	2%	2%	2%
	Đau bụng	2%	2%	1%
	Nhiễm nấm âm đạo	3%[b]	6%[c]	5%[d]
	Rối loạn tiêu hóa	1%	2%	2%
	Nôn	1%	1%	1%

[a] bao gồm amoxicillin/clavulanat, cefadroxil monohydrat, cefuroxim axetil, cefpodoxim proxetil, clarithromycin và penicillin

[b] 1296 nữ

[c] 1010 nữ

[d] 1320 nữ

Tỷ lệ tổng thể của các tác dụng không mong muốn và đặc biệt là tiêu chảy tăng lên khi dùng liều cao hơn khuyến cáo.

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị <1% nhưng > 0,1% trên bệnh nhân dùng cefditoren 200 mg hoặc 400 mg x 2 lần/ngày là bất thường, phản ứng dị ứng, chán ăn, suy nhược, tăng thời gian đông máu, táo bón, chóng mặt, khô miệng, khó chịu, sốt, đầy hơi, nhiễm nấm, viêm dạ dày, rối loạn tiêu hóa, tăng đường huyết, tăng cảm giác thèm ăn, mất ngủ, giảm bạch cầu, huyết trắng khí hư, kiểm tra chức năng gan bất thường, loét miệng, đau cơ, lo lắng, nấm miệng, đau, phù ngoại vi, viêm họng, viêm đại tràng giả mạc, ngứa, phát ban, viêm mũi, viêm xoang, buồn ngủ, viêm miệng, đổ mồ hôi, thay đổi vị giác, tăng tiểu cầu, tiểu són, mày đay, viêm âm đạo và sụt cân. Các triệu chứng viêm đại tràng giả mạc có thể bắt đầu trong hoặc sau khi điều trị kháng sinh.

53 trong số 2409 (2%) bệnh nhân đã nhận 200 mg x 2 lần/ngày và 64 trong số 1890 (3%) bệnh nhân nhận 400 mg x 2 lần/ngày của cefditoren đã ngừng thuốc do các tác dụng phụ mà nghiên cứu viên cho là có khả năng, có thể hoặc chắc chắn liên quan đến liệu pháp cefditoren. Việc ngừng thuốc chủ yếu liên quan đến rối loạn tiêu hóa, thường là tiêu chảy hoặc buồn nôn. Tiêu chảy là lý do chính ngừng dùng thuốc ở 18 trong số 2409 (0,7%) bệnh nhân được dùng 200 mg x 2 lần/ngày và ở 26 trong số 1890 (1,4%) bệnh nhân được dùng 400 mg x 2 lần/ngày của cefditoren.

Thay đổi các thông số xét nghiệm có thể có ý nghĩa lâm sàng, không liên quan đến thuốc và xảy ra ở 1% bệnh nhân dùng cefditoren 200 mg hoặc 400 mg x 2 lần/ngày, là tiểu máu (2,9% và 3,2%), tăng bạch cầu trong nước tiểu (2,3% và 2,5%), giảm hematocrit (1,7% và 2,2%), và tăng glucose (1,6% và 0,8%). Những biến cố xảy ra ở <1% nhưng> 0,1% bệnh nhân bao gồm: tăng/giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu trung tính, tăng tế bào lympho, tăng số lượng tiểu cầu, giảm hemoglobin, tăng kali, giảm clorua, giảm

https://trungtamthuoc.com/

phospho vô cơ, giảm calci, tăng SGPT, tăng SGOT, tăng cholesterol, giảm albumin, protein niệu và tăng BUN. Không biết liệu những bất thường này là do thuốc hay tình trạng nền đang được điều trị.

Các phản ứng có hại của nhóm cephalosporin

Ngoài các phản ứng có hại được liệt kê ở trên đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng cefditoren, các phản ứng có hại sau đây và kết quả xét nghiệm thay đổi trong phòng thí nghiệm đã được báo cáo đối với kháng sinh nhóm cephalosporin:

Phản ứng có hại: Phản ứng dị ứng, phản vệ, sốt, hội chứng Stevens-Johnson, phản ứng giống bệnh huyết thanh, hồng ban đa dạng, hoại tử thượng bì nhiễm độc, viêm đại tràng, rối loạn chức năng thận, bệnh thận nhiễm độc, tăng động có hồi phục, tăng trương lực, rối loạn chức năng gan bao gồm ứ mật, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, xuất huyết, bội nhiễm.

Các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm đã thay đổi: Thời gian prothrombin kéo dài, xét nghiệm Coombs dương tính trực tiếp, xét nghiệm dương tính giả với glucose niệu, phosphatase kiềm tăng, bilirubin tăng, LDH tăng, tăng creatinin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt.

Một số cephalosporin có liên quan đến việc gây ra co giật, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận khi không giảm liều. Nếu xảy ra co giật liên quan đến điều trị bằng thuốc, nên ngừng thuốc. Liệu pháp chống co giật có thể đưa ra nếu có chỉ định lâm sàng.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Qúa liều

Thông tin về quá liều cefditoren ở người không có sẵn. Tuy nhiên với các kháng sinh β - lactam khác, các tác dụng phụ sau khi dùng quá liều bao gồm buồn nôn, nôn mửa, đau vùng thượng vị, tiêu chảy và co giật.

Trong các nghiên cứu độc tính cấp trên động vật, cefditoren khi được thử nghiệm ở liều uống giới hạn là 5100 mg/kg ở chuột và lên đến 2000 mg/kg ở chó không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng sức khỏe nào đáng lo ngại. Một số tác dụng nhất định, chẳng hạn như tiêu chảy và phân mềm kéo dài trong vài ngày đã được quan sát thấy ở một số động vật như dự đoán với hầu hết các loại kháng sinh uống do ức chế hệ vi sinh đường ruột.

Xử trí

Thẩm tách máu có thể hỗ trợ loại bỏ cefditoren khỏi cơ thể, đặc biệt nếu chức năng thận bị tổn thương (giảm 30% nồng độ trong huyết tương sau 4 giờ chạy thận nhân tạo). Điều trị triệu chứng quá liều và thực hiện các biện pháp hỗ trợ theo yêu cầu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: cephalosporin thế hệ ba.

Mã ATC: J01DD16

Cơ chế tác dụng

Cefditoren phát huy tác dụng kháng khuẩn bằng cách ức chế sự tổng hợp thành vi khuẩn do ái lực với các protein liên kết với penicilin (PBP). Cefditoren ổn định khi có nhiều loại β - lactamase, bao gồm cả penicilinase và một số cephalosporinase.

Cefditoren đã được chứng minh là có hoạt tính chống lại hầu hết các chủng vi khuẩn sau, cả trên in vitro và lâm sàng trong các bệnh nhiễm khuẩn được mô tả như phần Chỉ định và cách dùng.

<u>Vi sinh vật Gram dương hiếu khí</u>

Staphylococcus aureus (các chủng nhạy cảm với methicillin, bao gồm các chủng sản xuất β - lactamase)

Lưu ý: Cefditoren không có hoạt tính chống lại tụ cầu vàng kháng methicillin

Streptococcus pneumoniae (chỉ các chủng nhạy cảm với penicillin)

Streptococcus pyogenes

<u>Vi sinh vật Gram âm hiếu khí</u>

Haemophilus influenzae (bao gồm các chủng sinh β -lactamase)

Haemophilus parainfluenzae (bao gồm các chủng sản xuất β -lactamase)

Moraxella catarrhalis (bao gồm các chủng sản xuất β -lactamase)

https://trungtamthuoc.com/

Các dữ liệu *in vitro* sau đây có sẵn, nhưng ý nghĩa lâm sàng vẫn chưa được biết.

Cefditoren thể hiện nồng độ ức chế tối thiểu trong ống nghiệm (MIC) là ≤ 0,125 µg/mL chống lại hầu hết (≥ 90%) chủng vi khuẩn sau đây; tuy nhiên, tính an toàn và hiệu quả của cefditoren trong điều trị trên lâm sàng do các vi khuẩn này chưa được thiết lập trong các thử nghiệm lâm sàng đầy đủ và được kiểm soát tốt.

Vi sinh vật Gram dương hiếu khí

Streptococcus agalactiae

Streptococcus nhóm C và G

Streptococcus, nhóm viridans (các chủng nhạy cảm và nhạy cảm trung gian với penicilin)

Kiểm tra tính nhạy cảm

Kỹ thuật pha loãng

Các phương pháp định lượng được sử dụng để xác định MIC cung cấp các ước tính có thể lặp lại được về tính nhạy cảm của vi khuẩn với các hợp chất kháng khuẩn. MIC phải được xác định bằng cách sử dụng một quy trình chuẩn hóa. Các quy trình chuẩn hóa dựa trên phương pháp pha loãng (canh thang) hoặc tương đương với nồng độ chất cấy được chuẩn hóa và nồng độ chuẩn hóa của bột cefditoren. Các giá trị MIC thu được phải được diễn giải theo các tiêu chí sau:

Để kiểm tra *Haemophilus spp.*[a] và *Streptococcus spp.* bao gồm *S. pneumoniae*[b]:

Phân lập lâm sàng	MIC (g/mL)	Diễn giải
S. pneumoniae	≤ 0.125 0.250 ≥ 0.50	Nhạy cảm (S) Nhạy cảm trung gian (I) Đề kháng (R)
Haemophilus spp.	≤ 0.125 0.250 ≥ 0.50	Nhạy cảm (S) Nhạy cảm trung gian (I) Đề kháng (R)
S. pyogenes	≤ 0.125	Nhạy cảm (S)

[a] Tiêu chuẩn diễn giải này chỉ áp dụng cho các thử nghiệm về tính nhạy cảm với vi pha loãng trong môi trường nuôi cấy *Haemophilus spp.* sử dụng môi trường thử Test medium *Haemophilus* (HTM) .

[b] Các tiêu chuẩn diễn giải này chỉ áp dụng cho các thử nghiệm về tính nhạy cảm với vi pha loãng trong môi trường nuôi cấy *Streptococcus spp.* sử dụng canh thang Mueller-Hinton đã được điều chỉnh cation với 2-5% máu ngựa phân giải.

Tiêu chí thử nghiệm tính nhạy cảm không thể được thiết lập đối với *S. aureus*

Báo cáo về "Khả năng nhạy cảm" chỉ ra rằng mầm bệnh có khả năng bị ức chế nếu hợp chất kháng khuẩn trong máu đạt đến nồng độ thường có thể đạt được. Báo cáo "Nhạy cảm trung gian" chỉ ra rằng kết quả nên được coi là không chuẩn và nếu vi sinh vật không hoàn toàn nhạy cảm với các loại thuốc thay thế, khả thi về mặt lâm sàng, thì thử nghiệm phải được lặp lại.

Danh mục này thể hiện khả năng ứng dụng lâm sàng có thể có ở các vị trí cơ thể nơi thuốc tập trung hoặc trong các tình huống có thể sử dụng liều cao. Danh mục này cũng cung cấp một vùng đệm ngăn chặn các yếu tố kỹ thuật nhỏ, không được kiểm soát gây ra sự khác biệt lớn trong việc giải thích. Một báo cáo về "Kháng thuốc" chỉ ra rằng mầm bệnh không có khả năng bị ức chế nếu hợp chất kháng khuẩn trong máu đạt đến nồng độ thường có thể đạt được và liệu pháp khác nên được lựa chọn.

Các quy trình kiểm tra tính nhạy cảm được tiêu chuẩn hóa yêu cầu sử dụng các chủng vi khuẩn kiểm soát trong phòng thí nghiệm để kiểm soát các khía cạnh kỹ thuật của quy trình phòng thí nghiệm. Bột cefditoren tiêu chuẩn phải cung cấp các MIC sau đây với các chủng kiểm tra chất lượng sau:

https://trungtamthuoc.com/

Chủng	Khoảng MIC (g/mL)
Streptococcus pneumoniae[a] ATCC 49619	0,016 - 0,12
Haemophilus influenzae[b] ATCC 49766	0,004 - 0,016
Haemophilus influenzae[b] ATCC 49247	0,06 - 0,25

[a] Phạm vi kiểm soát chất lượng này chỉ áp dụng cho *S. pneumoniae* ATCC 49619 được thử nghiệm bằng quy trình pha loãng vi lượng sử dụng môi trường canh thang Mueller-Hinton được điều chỉnh cation với 2-5% máu ngựa phân giải.

[b] Phạm vi kiểm soát chất lượng này chỉ áp dụng cho *H. influenzae* ATCC 49247 và ATCC 49766 được kiểm tra bằng quy trình pha loãng vi sinh sử dụng HTM.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sinh khả dụng đường uống

Sau khi uống, cefditoren được hấp thu qua đường tiêu hóa và thủy phân thành cefditoren bởi các esterase. Nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) của cefditoren khi đói trung bình là 1,8 ± 0,6 µg/mL sau một liều 200 mg duy nhất và đạt được trong vòng 1,5 đến 3 giờ sau khi dùng thuốc. Mức tăng C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC) ít hơn tỷ lệ với liều đã được quan sát ở liều 400 mg trở lên. Cefditoren không tích lũy trong huyết tương sau khi dùng hai lần mỗi ngày cho người có chức năng thận bình thường. Khi đói, sinh khả dụng tuyệt đối ước tính của cefditoren là khoảng 14%. Sinh khả dụng tuyệt đối của cefditoren dùng trong bữa ăn ít chất béo (693 cal, 14 g chất béo, 122 g carb, 23 g protein) là 16,1 ± 3,0%.

Ảnh hưởng của thức ăn

Sử dụng cefditoren pivoxil sau một bữa ăn nhiều chất béo (858 cal, 64 g chất béo, 43 g carb, 31g protein) dẫn đến tăng 70% AUC trung bình và tăng 50% C_{max} trung bình so với dùng cefditoren pivoxil trong trạng thái ăn chay. Sau bữa ăn nhiều chất béo, C_{max} trung bình là 3,1 ± 1,0 µg/mL sau khi dùng một liều cefditoren 200 mg và 4,4 ± 0,9 µg/mL sau liều 400 mg. Giá trị Cefditoren AUC và C_{max} từ các nghiên cứu được thực hiện với một bữa ăn chất béo vừa phải (648 cal, 27 g chất béo, 73 g carb, 29 g protein) tương tự như những giá trị thu được sau một bữa ăn nhiều chất béo.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định (Vss) của cefditoren là 9,3 ± 1,6 L. Liên kết của cefditoren với protein huyết tương trung bình 88% in vitro và không phụ thuộc nồng độ ở nồng độ cefditoren nằm trong khoảng 0,05 đến 10 µg/mL. Cefditoren chủ yếu liên kết với albumin huyết thanh người và liên kết giảm khi nồng độ albumin huyết thanh giảm. Liên kết với -1-acid glycoprotein dao động từ 3,3 đến 8,1%. Sự thâm nhập vào các tế bào hồng cầu là không đáng kể.

Dịch phồng rộp da

Nồng độ tối đa của cefditoren trong dịch phồng rộp do hút được quan sát từ 4 đến 6 giờ sau khi dùng cefditoren liều 400 mg với giá trị trung bình là 1,1 ± 0,42 µg/mL. Giá trị AUC trung bình của dịch phồng rộp là 56 ± 15% nồng độ tương ứng trong huyết tương.

Mô amiđan

Ở những bệnh nhân nhịn ăn được cắt amiđan chọn lọc, nồng độ trung bình của cefditoren trong mô amiđan từ 2 đến 4 giờ sau khi dùng liều 200 mg cefditoren pivoxil là 0,18 ± 0,07 µg/g. Nồng độ cefditoren ở mô amiđan trung bình là 12 ± 3% so với nồng độ tương ứng trong huyết thanh.

Dịch não tủy (CSF)

Dữ liệu về sự xâm nhập của cefditoren vào dịch não tủy của con người không có sẵn.

Chuyển hóa và thải trừ

Cefditoren được thải trừ khỏi huyết tương với thời gian bán thải cuối trung bình ($t_{1/2}$) là 1,6 ± 0,4 giờ ở người lớn trẻ khỏe mạnh. Cefditoren được chuyển hóa không đáng kể. Sau khi hấp thu, cefditoren được thải trừ chủ yếu bằng cách bài tiết vào nước tiểu với độ thanh thải qua thận khoảng 4-5 L/h. Các nghiên cứu với tác nhân ngăn chặn vận chuyển qua ống thận là probenecid chỉ ra rằng sự bài tiết ở ống thận, cùng với quá trình lọc ở

https://trungtamthuoc.com/

cầu thận có liên quan đến việc thải trừ cefditoren ở thận. Độ thanh thải qua thận của cefditoren bị giảm ở bệnh nhân suy thận.

Sự thủy phân cefditoren pivoxil thành thành phần hoạt tính cefditoren dẫn đến sự hình thành pivalat. Sau khi dùng nhiều liều cefditoren pivoxil, hơn 70% pivalat được hấp thu. Pivalat được thải trừ chủ yếu (> 99%) qua bài tiết ở thận, gần như chỉ là pivaloylcarnitin. Theo phác đồ 200 mg x 2 lần/ngày trong 10 ngày, nồng độ carnitin toàn phần giảm trung bình trong huyết tương là 18,1 ± 7,2 nmole/mL, tương ứng với mức giảm 39% nồng độ carnitin trong huyết tương. Theo phác đồ 400 mg x 2 lần/ngày trong 14 ngày, nồng độ carnitin trong huyết tương giảm trung bình là 33,3 ± 9,7 nmole/mL, giảm 63% nồng độ carnitin trong huyết tương. Nồng độ carnitin trong huyết tương trở lại phạm vi kiểm soát bình thường trong vòng 7 đến 10 ngày sau khi ngừng cefditoren pivoxil.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Ảnh hưởng của tuổi lên dược động học của cefditoren được đánh giá ở 48 đối tượng nam và nữ từ 25 đến 75 tuổi khi dùng 400 mg cefditoren x 2 lần/ngày trong 7 ngày. Những thay đổi sinh lý liên quan đến việc tăng tuổi làm tăng mức độ phơi nhiễm cefditoren trong huyết tương, bằng chứng là Cmax cao hơn 26% và AUC cao hơn 33% ở đối tượng ≥65 tuổi so với đối tượng trẻ hơn. Tỷ lệ thải trừ cefditoren khỏi huyết tương thấp hơn ở đối tượng ≥ 65 tuổi, với giá trị $t_{1/2}$ dài hơn 16-26% so với đối tượng trẻ hơn. Độ thanh thải cefditoren qua thận ở đối tượng ≥ 65 tuổi thấp hơn 20-24% so với đối tượng trẻ hơn. Những thay đổi này có thể là do những thay đổi liên quan đến tuổi trong độ thanh thải creatinin. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bình thường

Giới tính

Ảnh hưởng của giới tính lên dược động học của cefditoren được đánh giá ở 24 đối tượng nam và 24 đối tượng nữ được cho dùng 400 mg cefditoren x 2 lần/ngày trong 7 ngày. Mức độ phơi nhiễm trong huyết tương ở nữ nhiều hơn nam, bằng chứng là C_{max} cao hơn 14% và AUC cao hơn 16% ở nữ so với nam. Độ thanh thải cefditoren qua thận ở nữ thấp hơn 13% so với nam. Những khác biệt này có thể là do sự khác biệt liên quan đến giới tính trong khối lượng cơ thể nạc. Không cần điều chỉnh liều cho giới tính.

Suy thận

Dược động học của cefditoren đã được nghiên cứu ở 24 đối tượng người lớn với các mức độ chức năng thận khác nhau sau khi dùng cefditoren 400 mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày. Giảm độ thanh thải creatinin (CLcr) có liên quan đến việc tăng phần cefditoren không liên kết trong huyết tương và giảm tốc độ thải trừ cefditoren dẫn đến phơi nhiễm toàn thân nhiều hơn ở người suy thận. C_{max} và AUC của cefditoren không liên kết tương tự ở người suy thận nhẹ (CLcr: 50-80 mL/phút/1,73 m^2) so với người có chức năng thận bình thường (CLcr:> 80 mL/phút/1,73m^2). Suy thận trung bình (CLcr: 30-49 mL/phút/1,73m^2) hoặc nặng (CLcr: <30 mL/phút/1,73 m^2) làm tăng mức độ phơi nhiễm trong huyết tương, bằng chứng là giá trị C_{max} trung bình không liên kết cao hơn 90% và 114% và giá trị AUC cao hơn 232% và 324% so với đối tượng có chức năng thận bình thường. Tỷ lệ thải trừ khỏi huyết tương thấp hơn ở người suy thận vừa hoặc nặng với giá trị $t_{1/2}$ trung bình tương ứng là 2,7 và 4,7 giờ. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ (CLcr: 50-80 mL/phút/1,73 m^2). Khuyến cáo không dùng quá 200 mg x 2 lần/ngày cho bệnh nhân suy thận trung bình (CLcr: 30-49 mL/phút/1,73 m^2) và 200 mg x 1 lần/ngày được dùng cho bệnh nhân suy thận nặng (CLcr: <30 mL/phút/1,73 m^2).

Chạy thận nhân tạo

Dược động học của cefditoren được khảo sát ở sáu đối tượng người lớn bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang chạy thận nhân tạo khi dùng một liều cefditoren 400 mg là rất khác nhau. Trung bình $t_{1/2}$ là 4,7 giờ và dao động từ 1,5 đến 15 giờ. Thẩm phân máu (thời gian 4 giờ) loại bỏ khoảng 30% cefditoren khỏi tuần hoàn toàn thân nhưng không thay đổi thời gian bán thải cuối cùng rõ ràng. Liều lượng thích hợp cho bệnh nhân ESRD vẫn chưa được xác định.

Bệnh gan

Dược động học của Cefditoren được đánh giá ở sáu đối tượng người lớn bị suy gan nhẹ (Child- Pugh Class A) và sáu đối tượng suy gan trung bình (Child-Pugh Class B). Sau khi dùng cefditoren 400 mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày ở những đối tượng này, giá trị C_{max} và AUC trung bình cao hơn một chút (<15%) so với những giá trị

https://trungtamthuoc.com/

quan sát được ở những đối tượng bình thường. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh Class A hoặc B). Dược động học của cefditoren ở người suy gan nặng (Child- Pugh Class C) chưa được nghiên cứu

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vỉ 10 viên, hộp 3 vỉ, hộp 6 vỉ và hộp 10 vỉ

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHƯƠNG ĐÔNG

Lô 7, Đường 2, KCN Tân Tạo, P.Tân Tạo A, Q. Bình Tân, TP.HCM.
ĐT: (028) 37540724, (028) 37540725; FAX: (028) 37505807.
Website: orientpharma.vn; Email: info@orientpharma.vn

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHƯƠNG ĐÔNG

Tổng Giám Đốc

S.Đ.K.K.D: 4103006343 - C.T.C.P
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHƯƠNG ĐÔNG
Q. BÌNH TÂN - TP. HỒ CHÍ MINH

VÕ QUÂN DUY