

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

MCZIPIME-1000

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần dược chất: Cefepim hydroclorid vô khuẩn tương đương với cefepim 1000 mg (dưới dạng hỗn hợp vô khuẩn cefepim hydroclorid và L-arginin).

Thành phần tá dược: Không có

DẠNG BÀO CHẾ

Bột pha tiêm. Bột màu trắng ngà đến vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Cefepim được chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm với cefepim bao gồm:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, bao gồm viêm phổi bệnh viện và viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, đợt cấp của viêm phế quản mạn tính và nhiễm khuẩn thứ cấp của viêm phế quản cấp tính.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng và có biến chứng, bao gồm viêm bể thận.
- Nhiễm khuẩn da và mô dưới da.
- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng, bao gồm viêm phúc mạc và nhiễm khuẩn đường mật.
- Nhiễm khuẩn phụ khoa.
- Viêm màng não do vi khuẩn ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.
- Kết hợp với các kháng sinh khác trong điều trị bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính bị sốt nghi ngờ là do nhiễm khuẩn.
- Điều trị nhiễm khuẩn huyết nghi ngờ hoặc xác định có liên quan đến bất kỳ bệnh nhiễm khuẩn nào nêu trên.

Cần cân nhắc các hướng dẫn chính thức về việc sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

Có thể sử dụng cả đường tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp.

Sau khi hoàn nguyên, dung dịch có màu vàng nhạt đến vàng nâu.

Liều thông thường và đường dùng thay đổi tùy theo mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn, chức năng thận và tình trạng tổng quát của bệnh nhân. Đường tiêm tĩnh mạch thích hợp hơn ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nặng hoặc trong tình huống đe dọa tính mạng, đặc biệt nếu có nguy cơ bị sốc.

Cách pha dung dịch tiêm:

Thuốc bột pha tiêm MCZIPIME-1000 có thể được hòa tan với các dung dịch tương thích sau:

a) Nước cất pha tiêm

hoặc một trong các dung dịch liệt kê ở b) dưới đây để tiêm tĩnh mạch

b) Dung dịch natri clorid 0,9%, natri clorid 0,9% + glucose 5%, glucose 5% hoặc 10%, Ringer lactat, Ringer lactat + glucose 5%, natri lactat 1/6 M.

Để tiêm tĩnh mạch, thể tích dung môi được thêm vào mỗi lọ và nồng độ cefepim thu được được trình bày trong bảng sau:

Hàm lượng lọ cefepim	Thể tích dung môi (ml)	Thể tích cuối cùng xấp xỉ (ml)	Nồng độ cefepim xấp xỉ (mg/ml)
1 g I.V.	10	11,4	90
2 g I.V.	10	12,8	160

Để tiêm truyền tĩnh mạch, thể tích dung môi pha tiêm truyền (các dung dịch liệt kê ở điểm b)) được thêm vào mỗi lọ và nồng độ cefepim thu được được trình bày trong bảng sau:

Hàm lượng lọ cefepim	Thể tích dung môi (ml)	Thể tích cuối cùng xấp xỉ (ml)	Nồng độ cefepim xấp xỉ (mg/ml)
1 g I.V.	50	51,4	19
2 g I.V.	50	52,8	38

Dung dịch thu được nên được tiêm truyền trên 30 phút.

Để tiêm bắp, hoàn nguyên lọ 1 g bằng cách sử dụng 3 ml nước cất pha tiêm.

Các dung dịch hoàn nguyên được chuẩn bị đúng cách có thể có màu từ vàng nhạt đến vàng nâu và điều này không ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc. Thuốc chỉ sử dụng 1 lần, nên loại bỏ phần dung dịch thừa.

Kiểm tra lọ thuốc trước khi sử dụng. Chỉ sử dụng nếu như dung dịch thuốc không có tiểu phân.

Từ quan điểm vi sinh, dung dịch sau hoàn nguyên và pha loãng nên được sử dụng ngay. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản là trách nhiệm của người sử dụng.

Liều dùng

Người lớn và trẻ em > 40 kg có chức năng thận bình thường:

Mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn	Liều lượng và đường dùng	Khoảng cách liều
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu nhẹ đến trung bình (UTI)	500 mg - 1 g tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp	Mỗi 12 giờ
Các bệnh nhiễm khuẩn nhẹ đến trung bình khác (không phải UTI)	1 g tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp	Mỗi 12 giờ
Các bệnh nhiễm khuẩn nặng	2 g tiêm tĩnh mạch	Mỗi 12 giờ
Các bệnh nhiễm khuẩn rất nặng hoặc đe dọa tính mạng	2 g tiêm tĩnh mạch	Mỗi 8 giờ

Thời gian điều trị thông thường là từ 7 đến 10 ngày; các nhiễm khuẩn nặng hơn có thể cần điều trị lâu hơn. Trong điều trị theo kinh nghiệm sốt giảm bạch cầu trung tính, thời gian điều trị thông thường không được ít hơn 7 ngày hoặc cho đến khi tình trạng giảm bạch cầu trung tính được giải quyết.

Ở những bệnh nhân cân nặng ≤ 40 kg, nên dùng liều khuyến cáo cho trẻ em.

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bình thường; khuyến cáo điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Bệnh nhân người lớn suy thận:

Liều cefepim nên được điều chỉnh để bù lại tốc độ thải trừ qua thận chậm hơn. Ở bệnh nhân người lớn suy thận nhẹ đến trung bình, dùng liều ban đầu bằng liều cho người có chức năng thận bình thường. Liều duy trì được khuyến cáo nên tuân theo hướng dẫn trong bảng dưới đây.

Khi chỉ có giá trị creatinin huyết thanh, có thể sử dụng công thức (Cockcroft và Gault) để tính độ thanh thải creatinin.

$$\text{Với nam giới: } Cl_{cr}(\text{ml/phút}) = \frac{(140 - \text{số tuổi}) \times \text{thể trọng (kg)}}{72 \times \text{nồng độ creatinin huyết thanh}}$$

$$\text{Với nữ giới: } Cl_{cr}(\text{ml/phút}) = 0,85 \times Cl_{cr-\text{nam}}$$

Trong đó: Tuổi tính theo năm, nồng độ creatinin huyết thanh tính theo mg/100 ml.

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều duy trì khuyến cáo			
> 50 (liều thường dùng)	2 g x 3 lần/ngày	2 g x 2 lần/ngày	1 g x 2 lần/ngày	500 mg x 2 lần/ngày
30 - 50	2 g x 2 lần/ngày	2 g x 1 lần/ngày	1 g x 1 lần/ngày	500 mg x 1 lần/ngày
11 - 29	2 g x 1 lần/ngày	1 g x 1 lần/ngày	500 mg x 1 lần/ngày	500 mg x 1 lần/ngày
< 10	1 g x 1 lần/ngày	500 mg x 1 lần/ngày	250 mg x 1 lần/ngày	250 mg x 1 lần/ngày
Thẩm phân máu*	500 mg x 1 lần/ngày	500 mg x 1 lần/ngày	500 mg x 1 lần/ngày	500 mg x 1 lần/ngày

*Các mô hình dược động học chỉ ra rằng cần phải giảm liều ở những bệnh nhân này. Ở những bệnh nhân dùng cefepim và đang thẩm phân máu, liều nạp là 1 g trong ngày điều trị đầu tiên, sau đó dùng 500 mg mỗi ngày cho tất cả các bệnh nhiễm khuẩn, ngoại trừ sốt giảm bạch cầu trung tính là 1 g mỗi ngày. Vào những ngày thẩm phân, nên dùng cefepim sau khi thẩm phân. Cefepim nên được dùng vào cùng một thời điểm trong ngày.

Bệnh nhân đang thẩm phân:

Khoảng 68% tổng lượng cefepim có trong cơ thể khi bắt đầu thẩm phân sẽ được loại bỏ trong quá trình thẩm phân sau 3 giờ. Ở bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc liên tục, cefepim có thể được dùng với liều lượng tương tự như khuyến cáo cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường, tức là 500 mg, 1 g hoặc 2 g, tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn, nhưng với khoảng cách là 48 giờ giữa các liều.

Bệnh nhân trẻ em có chức năng thận bình thường:

Ở trẻ em, liều khuyến cáo thông thường là:

- Viêm phổi, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn da và mô dưới da:
 - + Trẻ trên 2 tháng tuổi và cân nặng ≤ 40 kg: 50 mg/kg mỗi 12 giờ trong 10 ngày; trong các nhiễm khuẩn nặng hơn, khoảng cách giữa các liều nên là 8 giờ.
- Nhiễm khuẩn huyết liên quan đến nhiễm khuẩn, viêm màng não do vi khuẩn và điều trị theo kinh nghiệm sốt giảm bạch cầu trung tính:
 - + Trẻ trên 2 tháng tuổi và cân nặng ≤ 40 kg: 50 mg/kg mỗi 8 giờ trong 7 đến 10 ngày.

Kinh nghiệm ở trẻ dưới 2 tháng tuổi còn hạn chế. Mặc dù đã có kinh nghiệm với liều 50 mg/kg, dữ liệu từ các mô hình dược động học thu được ở trẻ trên 2 tháng tuổi cho thấy rằng ở trẻ từ 1 tháng đến 2 tháng tuổi, có thể cân nhắc liều 30 mg/kg mỗi 8 hoặc 12 giờ. Cần theo dõi cẩn thận khi sử dụng cefepim ở những bệnh nhân này.

Ở trẻ cân nặng > 40 kg, nên dùng liều chỉ định cho người lớn. Không nên vượt quá liều khuyến cáo tối đa cho người lớn (2 g mỗi 8 giờ). Kinh nghiệm sử dụng đường tiêm bắp ở trẻ em còn hạn chế.

Bệnh nhân trẻ em suy thận:

Bài tiết qua thận là con đường thải trừ chính của cefepim nên cần điều chỉnh liều ở trẻ em bị suy thận. Liều 50 mg/kg ở trẻ từ 2 tháng đến 12 tuổi và liều 30 mg/kg ở trẻ từ 1 tháng đến 2 tháng tương đương với liều 2 g ở người lớn.

Khoảng cách giữa các liều hoặc giảm liều được khuyến cáo giống như chỉ định cho người lớn bị suy thận.

Suy gan:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với cefepim, với bất kỳ cephalosporin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử quá mẫn nghiêm trọng (ví dụ phản ứng phản vệ) với bất kỳ loại thuốc beta-lactam nào khác (penicillin, monobactam và carbapenem).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quá mẫn

Giống như các kháng sinh beta-lactam khác, các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi dẫn đến tử vong đã được báo cáo. Trong trường hợp xảy ra phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, phải ngừng lập tức cefepim và tiến hành khẩn cấp các biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp.

Trước khi bắt đầu điều trị, cần điều tra xem bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng với cefepim, các loại cephalosporin hoặc bất kỳ beta-lactam nào khác. Thận trọng nếu dùng cefepim cho bệnh nhân có tiền sử quá mẫn không nghiêm trọng với các thuốc beta-lactam khác.

Nên thận trọng khi dùng cefepim cho bệnh nhân có tiền sử hen suyễn hoặc dị ứng. Bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận trong lần dùng thuốc đầu tiên. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng, phải ngừng điều trị ngay lập tức.

Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng có thể cần dùng epinephrin và các liệu pháp hỗ trợ khác.

Thuốc kháng sinh nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử dị ứng, đặc biệt là dị ứng với thuốc. Nếu có phản ứng dị ứng với cefepim, nên ngừng dùng thuốc và áp dụng biện pháp điều trị thích hợp.

Phổ kháng khuẩn

Do cefepim có phổ kháng khuẩn hẹp nên không sử dụng cefepim trong một số loại nhiễm khuẩn, trừ khi vi khuẩn gây bệnh được ghi nhận hay được biết là nhạy cảm với cefepim hoặc nghi ngờ cao là cefepim phù hợp để điều trị.

Cũng giống như các kháng sinh khác, sử dụng cefepim có thể dẫn đến sự phát triển của các vi sinh vật kháng thuốc. Nếu bội nhiễm xảy ra trong quá trình điều trị, cần thực hiện các biện pháp thích hợp.

Suy thận

Ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, như giảm lượng nước tiểu do suy thận (độ thanh thải creatinin ≤ 50 ml/phút) hoặc các tình trạng khác có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, nên điều chỉnh liều cefepim để bù đắp cho tốc độ thải trừ qua thận chậm hơn. Vì nồng độ kháng sinh trong huyết thanh cao và kéo dài có thể xảy ra khi dùng liều thông thường ở bệnh nhân suy thận hoặc các tình trạng khác có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, nên giảm liều duy trì khi dùng cefepim cho những bệnh nhân này. Liều tiếp tục nên được xác định theo mức độ suy thận, mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm của sinh vật gây bệnh.

Trong quá trình giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường, các tác dụng phụ nghiêm trọng sau đây đã được báo cáo: bệnh não gan có thể hồi phục (rối loạn ý thức bao gồm lú lẫn, ảo giác, lơ mơ và hôn

mê), rung giật cơ, co giật (bao gồm trạng thái động kinh không co giật) và/hoặc suy thận (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Hầu hết các trường hợp xảy ra ở bệnh nhân suy thận dùng liều cefepim vượt quá liều khuyến cáo.

Nhìn chung, các triệu chứng nhiễm độc thần kinh có thể hết khi ngừng sử dụng cefepim và/hoặc sau khi thẩm phân, tuy nhiên, một số trường hợp có kết cục tử vong.

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile*

Tiêu chảy liên quan đến kháng sinh và viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh, bao gồm viêm đại tràng giả mạc và tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile*, đã được báo cáo với hầu hết các kháng sinh bao gồm cefepim, mức độ từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Điều này đặc biệt quan trọng trong chẩn đoán ở những bệnh nhân có tiêu chảy trong hoặc sau quá trình điều trị bằng cefepim. Nếu nghi ngờ hoặc xác định tiêu chảy hoặc viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh, nên ngừng điều trị kháng sinh, bao gồm cả cefepim và bắt đầu ngay các biện pháp điều trị thích hợp. Chống chỉ định dùng thuốc ức chế nhu động ruột trong trường hợp này.

Cefepim được bài tiết chủ yếu qua thận và nguy cơ thuốc gây độc tính có thể cao hơn ở bệnh nhân suy thận. Vì bệnh nhân cao tuổi dễ bị suy giảm chức năng thận hơn nên cần thận trọng trong việc lựa chọn liều lượng và cần theo dõi chức năng thận. Ở những bệnh nhân cao tuổi bị suy thận dùng liều cefepim thông thường, đã xảy ra các tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm bệnh não gan có thể hồi phục (rối loạn ý thức, bao gồm lú lẫn, ảo giác, lơ mơ và hôn mê), rung giật cơ, co giật (bao gồm trạng thái động kinh không co giật) và/hoặc suy thận.

Can thiệp vào các xét nghiệm

Nghiệm pháp Coombs dương tính, không có biểu hiện tan máu, đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng cefepim hai lần mỗi ngày.

Các kháng sinh cephalosporin có thể gây phản ứng dương tính giả xét nghiệm đánh giá glucose niệu với các phương pháp khử đồng (như Benedict, Fehling, Clinitest) nhưng không gây dương tính giả với phương pháp enzym (glucose oxidase). Do đó, nên sử dụng xét nghiệm glucose niệu dựa trên phản ứng enzym glucose oxidase.

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

Phụ nữ có thai

Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng cefepim trong thai kỳ.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với sự phát triển của phôi thai/bào thai, quá trình sinh sản hoặc sự phát triển của trẻ sau sinh.

Phải thật thận trọng khi chỉ định cefepim cho phụ nữ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

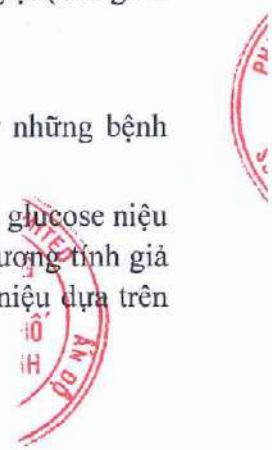
Một lượng nhỏ cefepim vào sữa mẹ vì vậy nên sử dụng thuốc thận trọng đối với phụ nữ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về việc sử dụng cefepim trên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu về sinh sản ở động vật không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến khả năng sinh sản.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn như thay đổi ý thức, chóng mặt, lú lẫn hoặc ảo giác có thể xảy ra làm ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).



TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Điều trị đồng thời với kháng sinh kim khuẩn có thể cản trở tác dụng của các kháng sinh beta-lactam.

Khuyến cáo theo dõi chức năng thận trong quá trình điều trị bằng cefepim nếu sử dụng các thuốc khác có khả năng gây độc cho thận (ví dụ aminoglycosid và thuốc lợi tiểu mạnh).

Các cephalosporin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông máu coumarin.

Tương tác với các xét nghiệm chẩn đoán:

Nghiệm pháp Coombs dương tính, không có biểu hiện tan máu, đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng cefepim.

Trong xét nghiệm glucose niệu, kết quả dương tính giả có thể xảy ra với các phương pháp khử đồng (tốt nhất nên sử dụng phương pháp enzym).

Tương kỵ

Không được trộn lẫn cefepim với các thuốc hoặc dung dịch khác ngoại trừ những dung dịch tương thích đã đề cập ở phần *Cách dùng*.

Thuốc không tương thích hóa lý với metronidazol, vancomycin, gentamicin, tobramycin, netilmicin và aminophyllin. Trong trường hợp chỉ định tiêm tĩnh mạch đồng thời, không nên dùng các hoạt chất này cùng với cefepim hoặc qua cùng một đường tiêm tĩnh mạch.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong các thử nghiệm lâm sàng (N=5598), tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là các triệu chứng tiêu hóa và phản ứng quá mẫn. Các tác dụng không mong muốn được xem là chắc chắn, có khả năng hoặc có thể liên quan đến cefepim được liệt kê dưới đây.

Tần suất của các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, được xác định bằng cách sử dụng quy ước sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$) và chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Các tác dụng phụ được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần trong mỗi nhóm tần suất.

Hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Ít gặp	Bệnh nấm <i>Candida</i> ở miệng, nhiễm khuẩn âm đạo
	Hiếm gặp	Bệnh nấm <i>Candida</i>
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Thiếu máu, tăng bạch cầu ái toan
	Ít gặp	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính
	Chưa biết	Thiếu máu bất sản ^a , thiếu máu tán huyết ^a , mất bạch cầu hạt
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ, phù mạch
	Chưa biết	Sốc phản vệ
Rối loạn tâm thần	Chưa biết	Lú lẫn, ảo giác
Rối loạn hệ thần kinh	Ít gặp	Đau đầu
	Hiếm gặp	Co giật, dị cảm, rối loạn vị giác, chóng mặt
	Chưa biết	Hôn mê, lơ mơ, bệnh não gan, thay đổi ý thức, rung giật cơ
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm truyền

	Hiếm gặp	Giãn mạch
	Chưa biết	Xuất huyết
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Hiếm gặp	Khó thở
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Tiêu chảy
	Ít gặp	Viêm đại tràng màng giả, viêm đại tràng, buồn nôn, nôn
	Hiếm gặp	Đau bụng, táo bón
	Chưa biết	Rối loạn tiêu hóa
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban da
	Ít gặp	Ban đỏ, mày đay, ngứa
	Chưa biết	Hoại tử da nhiễm độc ^a , hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Urê máu tăng, creatinin máu tăng
	Chưa biết	Suy thận, nhiễm độc thận ^a
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Hiếm gặp	Ngứa bộ phận sinh dục
Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm truyền	Thường gặp	Phản ứng tại chỗ tiêm, viêm và đau tại chỗ tiêm
	Ít gặp	Sốt, viêm tại chỗ tiêm truyền
	Hiếm gặp	Ốn lạnh
Xét nghiệm	Rất thường gặp	Nghiệm pháp Coombs dương tính
	Thường gặp	Alkaline phosphatase tăng, alanine aminotransferase tăng, aspartate aminotransferase tăng, bilirubin máu tăng, thời gian prothrombin kéo dài, thời gian thromboplastin một phần kéo dài
	Chưa biết	Xét nghiệm glucose niệu dương tính giả

^a Các phản ứng bất lợi đã được ghi nhận là do các thuốc khác trong cùng nhóm gây ra.

Tính an toàn của cefepim ở trẻ sơ sinh và trẻ em tương tự như ở người lớn.

Giống như các thuốc khác thuộc nhóm cephalosporin, bệnh não gan (rối loạn ý thức, bao gồm lú lẫn, ảo giác, lơ mơ và hôn mê), co giật, rung giật cơ và/hoặc suy thận đã được báo cáo. Hầu hết các trường hợp xảy ra ở bệnh nhân suy thận dùng liều cefepim vượt quá liều khuyến cáo.

Giống như các cephalosporin khác, phản ứng phản vệ, bao gồm sốc phản vệ, giảm bạch cầu thoáng qua, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu đã được báo cáo.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, những thay đổi trong các xét nghiệm sinh hóa là thoáng qua ở những bệnh nhân có giá trị cơ bản bình thường. Các thay đổi xảy ra với tần suất từ 1% đến 2% (trừ khi được xác định tần suất khác) là: tăng alanine aminotransferase (3,6%), aspartate aminotransferase (2,5%), phosphatase kiềm, bilirubin toàn phần, thiếu máu, tăng bạch cầu ái toan, tăng thời gian prothrombin và thời gian thromboplastin (2,8%) và nghiệm pháp Coombs dương tính không có biểu hiện tan máu (18,7%). Tăng thoáng qua urê huyết, creatinin huyết thanh và giảm tiểu cầu được quan sát thấy ở 0,5% đến 1% số bệnh nhân. Giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính thoáng qua đã được quan sát (< 0,5%).

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong trường hợp quá liều nghiêm trọng, đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, thẩm phân máu có thể giúp loại bỏ cefepim khỏi cơ thể (thẩm phân phúc mạc thì không hữu ích).

Các trường hợp vô ý quá liều đã xảy ra khi dùng liều cao cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ 4

Mã ATC: J01DE01

Cơ chế tác dụng

Cefepim là thuốc kháng sinh diệt khuẩn có phổ tác dụng rộng chống lại nhiều loại vi khuẩn Gram dương và Gram âm, bao gồm nhiều chủng kháng aminoglycosid hoặc các cephalosporin thế hệ thứ 3.

Cefepim có khả năng chống hầu hết các beta-lactamase gây thủy phân. Nó có ái lực giảm đối với các beta-lactamase bị biến đổi nhiễm sắc thể và có khả năng thâm nhập nhanh vào tế bào của vi khuẩn Gram âm.

Cơ chế đề kháng

Vi khuẩn đề kháng với cefepim có thể do một hoặc nhiều cơ chế sau:

- Thủy phân bởi beta-lactamase: Cefepim ổn định với hầu hết các beta-lactamase bị biến đổi thông qua plasmid và nhiễm sắc thể, nhưng nó có thể bị thủy phân bởi một số beta-lactamase phổ rộng hiện diện chủ yếu ở *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae* và bởi các enzym bị biến đổi nhiễm sắc thể.
- Giảm ái lực của cefepim với các protein gắn penicillin (PBPS). Sự kháng thuốc phát triển đối với *Streptococcus pneumoniae* và các *Streptococci* khác do đột biến PBPs; sự đề kháng của tụ cầu kháng methicillin do sự tăng sinh các PBP có ái lực giảm với cefepim.
- Thay đổi tính thấm của thành tế bào vi khuẩn.
- Bơm chủ động thải thuốc ra ngoài tế bào vi khuẩn.

Có thể có đồng thời nhiều cơ chế đề kháng ở mỗi tế bào. Tùy thuộc vào (các) cơ chế hiện tại, có thể xảy ra tình trạng kháng chéo với một số hoặc tất cả các loại thuốc beta-lactam khác và/hoặc các loại kháng sinh khác.

Trong quá trình điều trị, các loài sau có khả năng phát triển đề kháng: *Citrobacter*, *Pseudomonas* (đặc biệt là *P. aeruginosa*), *Morganella* và *Serratia*.

Nồng độ tối hạn (Điểm gãy)

Các giá trị nồng độ tối hạn để phân biệt mầm bệnh nhạy cảm (S) với mầm bệnh kháng thuốc (R), theo EUCAST (2009-05-25) là:

Vi khuẩn	Nhạy cảm	Đề kháng
Giá trị nồng độ tối hạn liên quan đến loài	$S \leq 4 \text{ mg/l}$	$R > 8 \text{ mg/l}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 8 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> ^a	$S \leq 8 \text{ mg/l}$	$R > 8 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> và <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,25 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Streptococci</i> nhóm A, B, C và G ^b		
<i>Staphylococcus</i> ^c		

^a Giá trị nồng độ tối hạn ở liều pháp liều cao (2 g x 3).

^b Dựa trên giá trị nồng độ tối hạn của benzylpenicillin.

^c Dựa trên giá trị nồng độ tối hạn của methicillin.



Tỷ lệ kháng thuốc có thể khác nhau về mặt địa lý và thời gian đối với các loài được chọn và thông tin địa phương về tình trạng kháng thuốc là cần thiết, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng. Khi cần thiết, nên tham vấn chuyên gia nếu tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương cao.

Các chủng vi khuẩn nhạy cảm

Gram dương hiệu khí: *Staphylococcus aureus* và *staphylococci* coagulase âm tính bao gồm các chủng sinh beta-lactamase, *Streptococci*, *Pneumococci*

Gram âm hiệu khí: *Acinetobacteria*, *Aeromonas spp*, *Citrobacter*, *Enterobacteriae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* bao gồm các chủng sinh beta-lactamase, *Klebsiella*, *Moraxella catarrhalis* bao gồm các chủng sinh beta-lactamase, *Morganella morganii*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia*

Các chủng vi khuẩn đã xuất hiện kháng thuốc

Gram dương hiệu khí: *Enterococos*, *Listeria*

Gram âm hiệu khí: *Burkholderia cepacia*, *Legionella*, *Stenotrophomonas maltophilia*

Vi khuẩn kỵ khí: Vi khuẩn kỵ khí bao gồm *Bacteroides* và *Clostridium difficile*

Khác: *Chlamydia*, *Mycoplasma*

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Cefepim được hấp thu hoàn toàn sau khi tiêm bắp.

Phân bố

Người lớn:

Nồng độ trung bình trong huyết tương của cefepim quan sát được ở nam giới trưởng thành, sau một liều truyền tĩnh mạch (30 phút) hoặc sau khi tiêm bắp các liều 500 mg, 1 g và 2 g được tóm tắt trong bảng 1; trong bảng 2 trình bày nồng độ trung bình trong các mô và dịch sinh học. Sau khi tiêm bắp, cefepim được hấp thu hoàn toàn.

Bảng 1: Nồng độ trung bình của cefepim trong huyết tương (microgam/ml)

Liều cefipim	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	8 giờ	12 giờ
500 mg IV	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g IV	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g IV	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg IM	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g IM	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g IM	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Nồng độ cefepim trong các mô và dịch sinh học cụ thể được trình bày trong Bảng 2.

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

Bảng 2: Nồng độ trung bình của cefepim trong mô (microgam/g) và dịch sinh học (microgam/g)

Mô hoặc dịch sinh học	Liều dùng (IV)	Thời gian sau thu thập mẫu (giờ)	Nồng độ trung bình
Nước tiểu	500 mg	0 - 4	292
	1 g	0 - 4	926
	2 g	0 - 4	3120
Mật	2 g	9,4	17,8
Dịch phúc mạc	2 g	4,4	18,3
Bọng nước da	2 g	1,5	81,4

Dịch phế quản	2 g	4,8	24,1
Đờm	2 g	4,0	7,4
Tuyến tiền liệt	2 g	1,0	31,5
Ruột thừa	2 g	5,7	5,2
Túi mật	2 g	8,9	11,9

Chuyển hóa

Cefepim được chuyển hóa thành N-methylpyrrolidinium và nhanh chóng chuyển hóa thành N-oxid. Khoảng 85% liều dùng được thải trừ dưới dạng không đổi; nồng độ cao của cefepim không chuyển hóa được phát hiện trong nước tiểu. Ít hơn 1% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng N-methylpyrrolidinium, 6,8% dưới dạng N-oxid và 2,5% dưới dạng cefepim epimer.

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình của cefepim là khoảng 2 giờ và không phụ thuộc vào liều dùng trong khoảng từ 250 mg đến 2 g. Không có bằng chứng về sự tích lũy ở người khỏe mạnh khi dùng liều lên đến 2 g tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ trong 9 ngày. Độ thanh thải toàn phần là 120 ml/phút. Độ thanh thải trung bình qua thận của cefepim là 110 ml/phút, cho thấy sự thải trừ gần như hoàn toàn qua thận, chủ yếu bằng lọc cầu thận.

Mối liên quan dược động học/dược lực học (PK/PD)

Hoạt tính kháng khuẩn phụ thuộc vào thời gian nồng độ tự do trong huyết thanh/nước tiểu vượt quá nồng độ ức chế tối thiểu (MIC).

Các nhóm dân số đặc biệt

Rối loạn chức năng thận:

Thời gian bán thải tăng lên ở bệnh nhân suy thận các mức độ, do đó nên điều chỉnh liều.

Rối loạn chức năng gan:

Dược động học của cefepim không thay đổi ở bệnh nhân suy gan dùng liều 1 g. Không cần điều chỉnh liều ở nhóm đối tượng này.

Người cao tuổi:

Những người tình nguyện khỏe mạnh từ 65 tuổi trở lên dùng một liều duy nhất cefepim 1 g tiêm tĩnh mạch có giá trị AUC cao hơn và độ thanh thải qua thận thấp hơn khi so sánh với người trẻ tuổi. Nên điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi bị suy giảm chức năng thận.

Trong số hơn 6400 người lớn được điều trị bằng cefepim trong các nghiên cứu lâm sàng, 35% có độ tuổi từ 65 tuổi trở lên và 16% có độ tuổi từ 75 tuổi trở lên. Trong các nghiên cứu lâm sàng khi bệnh nhân cao tuổi dùng liều khuyến cáo thông thường cho người lớn, tính an toàn và hiệu quả lâm sàng tương đương ở các bệnh nhân người lớn không phải là người cao tuổi, trừ các bệnh nhân có suy thận. Thời gian bán thải gia tăng nhẹ và độ thanh thải qua thận thấp hơn khi so sánh với người trẻ tuổi. Nên điều chỉnh liều nếu chức năng thận bị suy giảm.

Trẻ em:

Dược động học của cefepim với liều đơn và đa liều được đánh giá ở bệnh nhân từ 2,1 tháng đến 11,2 tuổi, với liều 50 mg/kg truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp; đa liều được dùng với khoảng thời gian 8 hoặc 12 giờ trong ít nhất 48 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn, độ thanh thải toàn phần là 3,3 ml/phút/kg, với giá trị phân bố là 0,3 l/kg. Thời gian bán thải là 1,7 giờ, lượng cefepim không biến đổi được tìm thấy trong nước tiểu là con đường thải trừ chính (2,0 ml/phút/kg), trung bình khoảng 60,4% liều dùng.

Nồng độ trung bình trong huyết tương của cefepim ở trạng thái ổn định sau khi dùng nhiều liều tiêm tĩnh mạch tương tự như nồng độ được thấy sau liều đầu tiên, có sự tích lũy nhẹ sau khi dùng liều lặp lại.



Sau khi tiêm bắp, ở trạng thái ổn định thì nồng độ cefepim trong huyết tương tối đa khoảng 68 microgam/ml đạt được trung bình trong 0,75 giờ. Sinh khả dụng trung bình là 82% sau khi tiêm bắp.

Nồng độ cefepim trong dịch não tủy (CSF) so với trong huyết tương như sau:

Bảng 3: Nồng độ trung bình trong huyết tương và trong dịch não tủy ở trẻ em*

Thời gian thu thập mẫu (giờ)	N	Nồng độ trong huyết tương (microgam/ml)	Nồng độ trong dịch não tủy (microgam/ml)	Tỷ lệ dịch não tủy/huyết tương
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	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)

* Độ tuổi của bệnh nhân dao động từ 3,1 tháng đến 12 tuổi. Những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương được truyền 50 mg/kg mỗi 8 giờ, truyền trong 5 đến 20 phút. Huyết tương và dịch não tủy được thu thập vào thời điểm kết thúc truyền thuốc vào ngày điều trị thứ 2 hoặc thứ 3.

Nhóm khác:

Đáp ứng lâm sàng đã được ghi nhận khi sử dụng cefepim trong điều trị các đợt nhiễm khuẩn phổi cấp tính ở bệnh nhân xơ nang. Dược động học của cefepim không thay đổi ở bệnh nhân suy chức năng gan dùng liều duy nhất 1 g và ở bệnh nhân xơ nang. Không cần điều chỉnh liều cefepim ở đối tượng này.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

USP.

Cơ sở sản xuất

Zeiss Pharma Ltd.

Unit II IGC Phase II, Samba, Jammu & Kashmir, 184121, Ấn Độ.

