



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DỰ KIẾN LƯU HÀNH



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx ~~Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc~~

MITAFIX 50

ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Cefixim.....50 mg

(Dưới dạng cefixim trihydrat.....55,95 mg)

Thành phần tá dược: Lactose, croscarmellose natri, đường trắng, bột mùi dâu.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Bột pha hỗn dịch uống

Mô tả: Thuốc bột khô rời, có vị ngọt, mùi thơm của dâu

3. CHỈ ĐỊNH

Nhiễm trùng đường tiết niệu không biến chứng

Cefixim dạng hỗn dịch uống được chỉ định điều trị ở người lớn và trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên bị nhiễm trùng đường tiết niệu không biến chứng do các chủng nhạy cảm *Escherichia coli* và *Proteus mirabilis*.

Viêm tai giữa

Cefixim dạng hỗn dịch uống được chỉ định điều trị cho người lớn và trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên bị viêm tai giữa do các chủng *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* và *Streptococcus pyogenes* (hiệu quả đối với *Streptococcus pyogenes* trong hệ thống cơ quan này đã được nghiên cứu trong ít hơn 10 ca nhiễm trùng).

Lưu ý: Đối với những bệnh nhân bị viêm tai giữa do *Streptococcus pneumoniae*, đáp ứng tổng thể đối với cefixim thấp hơn khoảng 10% so với đối chứng (xem mục 13. *Đặc tính dược động học – Nghiên cứu lâm sàng*).

Viêm họng và viêm amidan

Cefixim dạng hỗn dịch uống được chỉ định điều trị cho người lớn và trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên bị viêm họng và viêm amidan do các chủng nhạy cảm *Streptococcus pyogenes*.

Lưu ý: Penicillin là thuốc thường được dùng trong điều trị nhiễm trùng do *Streptococcus pyogenes* gây ra. Cefixim dạng hỗn dịch uống thường có hiệu quả trong việc diệt trừ *Streptococcus pyogenes* khỏi vòm họng. Tuy nhiên, chưa thiết lập được hiệu quả của cefixim dạng hỗn dịch uống trong việc phòng ngừa sốt thấp khớp cấp sau đó.)

Các đợt cấp của viêm phế quản mạn tính

Cefixim dạng hỗn dịch uống được chỉ định điều trị cho người lớn và trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên bị đợt cấp của viêm phế quản mạn tính do các chủng nhạy cảm *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae*.



Bệnh lậu không biến chứng (cổ tử cung/niệu đạo)

Cefixim dạng hỗn dịch uống được chỉ định để điều trị cho người lớn và trẻ em từ 6 tháng tuổi (có tên mắc bệnh lậu không biến chứng (cổ tử cung/niệu đạo) do các chủng nhạy cảm *Neisseria gonorrhoeae* (bao gồm các chủng tiết penicillinase và không tiết penicillinase).

Cách sử dụng

Để giảm sự phát triển của vi khuẩn kháng thuốc và duy trì hiệu quả của cefixim ở dạng hỗn dịch uống cũng như các thuốc kháng khuẩn khác, chỉ nên sử dụng cefixim ở dạng hỗn dịch uống để điều trị các bệnh nhiễm trùng đã được chứng minh hoặc nghi ngờ là do vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Khi có thông tin về nuôi cấy và tính nhạy cảm, nên xem xét trong việc lựa chọn hoặc điều chỉnh liệu pháp kháng sinh. Trong trường hợp không có các dữ liệu này, việc lựa chọn liệu pháp theo kinh nghiệm có thể dựa vào dịch tễ học địa phương và các mô hình nhạy cảm.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Thuốc được dùng bằng đường uống.

Pha hỗn dịch uống:

Đổ lượng bột thuốc trong gói vào cốc, thêm một lượng nước vừa đủ (khoảng 20 – 30 ml cho 1 gói). Khuấy đều và uống ngay.

Liều dùng:

Người lớn:

Liều khuyến cáo của cefixim là 400 mg (8 gói) mỗi ngày dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ. Để điều trị lậu cầu cổ tử cung/ niệu đạo không biến chứng nên dùng một liều duy nhất 400 mg.

Trong điều trị nhiễm trùng do *Streptococcus pyogenes*, nên dùng liều điều trị của cefixim trong ít nhất 10 ngày.

Trẻ em (từ 6 tháng tuổi trở lên):

Liều khuyến cáo là 8 mg/kg/ngày dạng hỗn dịch, có thể dùng 1 lần trong ngày hoặc chia 2 lần, mỗi lần 4 mg/kg cách nhau 12 giờ.

Tham khảo *Bảng 1* về liều lượng đề xuất đã được xác định cho từng mức cân nặng của trẻ em.

Bảng 1. Liều khuyến cáo cho bệnh nhi theo cân nặng		
Cân nặng bệnh nhi (kg)	Liều lượng/ngày (mg)	Liều lượng/ngày (gói)
5 – 7,5	50	1 gói
10,1 – 12,5	100	2 gói
12,6 – 20,5	150	3 gói
20,6 – 28	200	4 gói
28,1 – 33	250	5 gói



Bảng 1. Liều khuyến cáo cho bệnh nhi theo cân nặng

Cân nặng bệnh nhi (kg)	Liều lượng/ngày (mg)	Liều lượng/ngày (gói)
33,1 – 40	300	6 gói
40,1 – 45	350	7 gói
≥ 45,1	400	8 gói

Trẻ có cân nặng không được ghi ở bảng trên nên chọn dạng bào chế thích hợp khác.

Trẻ có cân nặng hơn 45 kg hoặc trên 12 tuổi nên dùng liều khuyến cáo như người lớn.

Viêm tai giữa nên được điều trị bằng hỗn dịch hoặc viên nhai. Các thử nghiệm lâm sàng về bệnh viêm tai giữa được tiến hành với viên nhai hoặc hỗn dịch cho kết quả nồng độ đỉnh trong máu cao hơn so với dạng viên nén dùng cùng liều. Do đó, không nên dùng viên nén hoặc viên nang thay thế cho hỗn dịch trong điều trị viêm tai giữa.

Trong điều trị nhiễm trùng do *Streptococcus pyogenes*, nên dùng liều điều trị của cefixim trong ít nhất 10 ngày.

Bệnh nhân suy thận

Cefixim dạng hỗn dịch uống có thể được dùng khi chức năng thận bị suy giảm. Không cần điều chỉnh liều đối với người bệnh có độ thanh thải creatinin ≥ 60 ml/phút. Chạy thận nhân tạo và thẩm phân phúc mạc không loại bỏ đáng kể thuốc ra khỏi cơ thể.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất chính hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Quá mẫn với các cephalosporin khác.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phản ứng quá mẫn

Phản ứng phản vệ/ giả phản vệ (bao gồm sốc và tử vong) đã được báo cáo khi sử dụng cefixim.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefixim, nên tiến hành điều tra cẩn thận để xác định xem bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn với cephalosporin, penicillin hoặc các thuốc khác hay không. Nếu dùng sản phẩm này cho bệnh nhân nhạy cảm với penicillin, nên thận trọng vì phản ứng quá mẫn chéo giữa các thuốc kháng khuẩn beta-lactam đã được ghi nhận và có thể xảy ra lên đến 10% bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicillin. Ngừng ngay thuốc nếu xảy ra phản ứng dị ứng với cefixim.

Tiêu chảy do *Clostridium difficile*

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng hầu hết tất cả các chất kháng khuẩn, kể cả cefixim, và có thể xảy ra ở mức độ từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Điều trị bằng các chất kháng khuẩn làm thay đổi hệ vi khuẩn bình thường của ruột kết dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*.

C. difficile sản sinh ra độc tố A và B góp phần vào sự phát triển của CDAD. Các chủng *C. difficile* sản sinh độc tố làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, những bệnh nhiễm trùng này có thể khó điều trị bằng liệu pháp kháng sinh và có thể phải cắt bỏ đại tràng. CDAD phải được



xem xét ở tất cả các bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng thuốc kháng khuẩn. Cần khai thác cẩn thận tiền sử bệnh vì CDAD đã được báo cáo xảy ra hơn hai tháng sau khi sử dụng các chất kháng khuẩn.

Nếu nghi ngờ hoặc đã xác nhận CDAD, cần ngưng sử dụng thuốc kháng sinh không trực tiếp kháng *C. difficile*. Bù dịch và chất điện giải phù hợp, bổ sung protein, điều trị bằng thuốc kháng khuẩn đối với *C. difficile* và có thể đánh giá phẫu thuật theo chỉ định lâm sàng.

Điều chỉnh liều trong suy thận

Nên điều chỉnh liều cefixim ở những bệnh nhân suy thận cũng như những bệnh nhân đang thăm phân phức tạp liên tục ngoại trú (CAPD) và chạy thận nhân tạo (HD). Bệnh nhân lọc máu cần được theo dõi cẩn thận (xem thêm mục 4. *Cách dùng, liều dùng*).

Hiệu ứng đông máu

Cephalosporin, kể cả cefixim, có thể làm giảm hoạt tính prothrombin. Những người có nguy cơ bao gồm bệnh nhân suy thận hoặc suy gan, hoặc tình trạng dinh dưỡng kém, cũng như bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc kháng sinh kéo dài và bệnh nhân trước đó đã ổn định bằng liệu pháp chống đông máu. Nên theo dõi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân có nguy cơ và dùng vitamin K ngoại sinh theo chỉ định.

Phát triển vi khuẩn kháng thuốc

Chỉ định cefixim trong trường hợp không có nhiễm trùng do vi khuẩn đã được xác minh hoặc nghi ngờ rõ ràng không mang lại lợi ích cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của cefixim ở bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi chưa được thiết lập. Tỷ lệ các phản ứng không mong muốn trên đường tiêu hóa bao gồm tiêu chảy và phân lỏng ở bệnh nhi dùng hỗn dịch, tương đương với tỷ lệ gặp ở bệnh nhân người lớn dùng thuốc viên.

Người lớn tuổi

Các nghiên cứu lâm sàng không đủ số lượng đối tượng từ 65 tuổi trở lên để xác định xem họ có phản ứng khác với đối tượng trẻ hơn hay không. Kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo đã không xác định được sự khác biệt trong phản ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Một nghiên cứu dược động học ở người cao tuổi đã phát hiện sự khác biệt về các thông số dược động học (xem mục 13. *Đặc tính dược động học*). Những khác biệt này thì nhỏ và không cần phải điều chỉnh liều lượng ở người cao tuổi.

Cảnh báo tá dược lactose

Lactose

Do trong công thức sản phẩm có chứa lactose nên những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Natri

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi gói, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Tóm tắt nguy cơ

Theo dữ liệu từ các nghiên cứu quan sát đã được công bố, các trường hợp và báo cáo trong nhiều thập kỷ về việc sử dụng cephalosporin kể cả cefixim ở phụ nữ mang thai chưa xác định được nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng, sảy thai hoặc kết quả bất lợi cho mẹ hoặc thai nhi liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản đã được thực hiện ở chuột nhắt và chuột cống với liều tương ứng gấp 40 và 80 lần so với liều khuyến cáo ở người trưởng thành và không cho thấy bằng chứng nào về tác hại của cefixim đối với thai nhi.

Nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai đối với dân số được chỉ định là không rõ. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ dị tật bẩm sinh, mất mát hoặc các kết quả bất lợi khác.

Trong dân số Hoa Kỳ nói chung, rủi ro cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai ở những lần mang thai được công nhận lâm sàng lần lượt là 2 đến 4% và 15 đến 20%.

Cần nhắc lâm sàng

Nguy cơ liên quan đến bệnh tật của mẹ và/hoặc phôi thai/thai nhi.

Bệnh lậu ở mẹ có thể dẫn đến sinh non, trẻ nhẹ cân khi sinh, viêm màng ối, hạn chế tăng trưởng trong tử cung, nhỏ so với tuổi thai và vỡ ối sớm. Việc truyền bệnh lậu khi sinh có thể dẫn đến mù lòa ở trẻ sơ sinh, nhiễm trùng khớp và nhiễm trùng máu.

Dữ liệu trên người

Mặc dù các nghiên cứu hiện có không thể khẳng định chắc chắn là không có rủi ro, dữ liệu được công bố từ các nghiên cứu thuần tập tiền cứu, loạt trường hợp và báo cáo trường hợp trong nhiều thập kỷ đã không xác định được mối liên quan nhất quán của việc sử dụng cephalosporin, bao gồm cả cefixim trong thời kỳ mang thai với các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng, sảy thai, hoặc các kết quả bất lợi khác cho mẹ và thai nhi. Các nghiên cứu hiện có có những hạn chế về phương pháp luận, như cỡ mẫu nhỏ, thu thập dữ liệu hồi cứu và các nhóm so sánh không nhất quán.

Dữ liệu trên động vật

Kết quả nghiên cứu sự phát triển của phôi thai ở chuột nhắt và chuột cống cho thấy cefixim với liều lên đến 3200 mg/kg/ngày sử dụng trong thời kỳ hình thành các cơ quan không ảnh hưởng xấu đến sự phát triển. Trong những nghiên cứu này, ở chuột nhắt và chuột cống, cefixim không ảnh hưởng đến sự phát triển sau khi sinh hoặc khả năng sinh sản của thế hệ F1 hoặc sự phát triển của bào thai ở thế hệ F2. Trong một nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai ở thỏ, cefixim ở liều 3,2, 10 hoặc 32 mg/kg được sử dụng hàng ngày trong thời kỳ hình thành các cơ quan (ngày mang thai thứ 6 đến 18) dẫn đến sảy thai và/hoặc tử vong mẹ ở liều > 10 mg/kg (thường liên quan đến việc sử dụng kháng sinh ở loài này), nhưng không có dị tật nào được báo cáo ở liều thấp hơn. Một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh của cefixim với liều uống lên đến 3200 mg/kg/ngày ở chuột cho thấy không ảnh hưởng đến thời gian mang thai, quá trình sinh nở, sự phát triển và khả năng sống sót của con cái hoặc khả năng sinh sản của thế hệ F1 và sự phát triển của thai nhi (F2).



Sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú

Tóm tắt ngắn gọn
COPHAVINA

Không có sẵn dữ liệu về sự hiện diện của cefixim trong sữa mẹ, ảnh hưởng đối với trẻ bú mẹ hoặc ảnh hưởng đến sản xuất sữa. Nhưng cefixim có xuất hiện trong sữa ở động vật, nên ở người rất có thể sẽ có trong sữa mẹ. Nên cân nhắc giữa các lợi ích đối với sức khỏe và sự phát triển của việc cho con bú với nhu cầu lâm sàng của mẹ đối với cefixim và tác dụng phụ bất kỳ tiềm ẩn đối với trẻ bú mẹ do cefixim hoặc tình trạng cơ bản của người mẹ.

Dữ liệu

Trong một nghiên cứu về việc sử dụng cefixim ở chuột mẹ mang thai và cho con bú, truyền màng bụng liên tục ¹⁴C-cefixim 2,54 mg/kg/ngày từ ngày thứ 10 đến ngày 14 sau khi sinh dẫn đến nồng độ phóng xạ ở trạng thái ổn định trong huyết tương của chuột mẹ cao hơn 70 lần so với của những con non đang bú mẹ của chúng.

Sau 102 giờ truyền thuốc, tổng lượng phóng xạ trong cơ thể chuột con, bao gồm cả dạ dày và ruột, bằng 1,5% lượng ¹⁴C-cefixim ước tính có trong cơ thể chuột mẹ ở trạng thái ổn định.

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

Nên cẩn trọng sử dụng thuốc khi đang vận hành máy móc và lái xe vì có thể gây các triệu chứng: đau đầu, chóng mặt, buồn chồn, mất ngủ, mệt mỏi.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Carbamazepin

Trong các báo cáo hậu mãi cho thấy, sử dụng đồng thời với cefixim làm tăng nồng độ carbamazepin. Theo dõi nồng độ thuốc có thể hỗ trợ trong việc phát hiện những thay đổi về nồng độ carbamazepin trong huyết tương.

Warfarin và thuốc chống đông máu

Tăng thời gian prothrombin có hoặc không có chảy máu lâm sàng, đã được báo cáo khi dùng đồng thời cefixim.

Tương tác với thử nghiệm thuốc/ thử nghiệm cận lâm sàng

Phản ứng dương tính giả đối với keton trong nước tiểu có thể xảy ra với các xét nghiệm sử dụng nitroprusside nhưng không xảy ra với những xét nghiệm sử dụng nitroferriicyanide.

Sử dụng cefixim có thể dẫn đến phản ứng dương tính giả đối với glucose trong nước tiểu khi sử dụng Clinitest®, dung dịch Benedict hoặc dung dịch Fehling. Nên sử dụng các xét nghiệm glucose dựa trên phản ứng enzym glucose oxidase. Thử nghiệm Coombs trực tiếp dương tính giả đã được báo cáo trong quá trình điều trị với các cephalosporin khác, do đó, cần chú ý rằng xét nghiệm Coombs dương tính có thể là do thuốc.

Tương kỵ của thuốc

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Kinh nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất khác nhau nên tỷ lệ phản ứng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Các phản ứng không mong muốn thường thấy nhất trong các thử nghiệm dạng viên nén ở Hoa Kỳ là các biến cố xảy ra trên đường tiêu hóa được báo cáo ở 30% bệnh nhân người lớn dùng chế độ 2 lần mỗi ngày hoặc 1 lần mỗi ngày. Năm phần trăm (5%) bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng ở Hoa Kỳ đã ngừng điều trị vì các phản ứng không mong muốn liên quan đến thuốc. Các phản ứng không mong muốn riêng lẻ bao gồm tiêu chảy 16%, đi phân lỏng hoặc đi ngoài thường xuyên 6%, đau bụng 3%, buồn nôn 7%, khó tiêu 3% và đầy hơi 4%. Tỷ lệ các phản ứng không mong muốn trên đường tiêu hóa bao gồm tiêu chảy và phân lỏng ở bệnh nhi dùng hỗn dịch tương đương với tỷ lệ gặp ở bệnh nhân người lớn dùng thuốc viên.

Kinh nghiệm hậu mãi

Các phản ứng không mong muốn sau đây đã được báo cáo sau khi cefixim lưu hành. Tỷ lệ mắc mới là dưới 1/50 (dưới 2%).

Tiêu hóa

Một số trường hợp viêm đại tràng giả mạc đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng. Sự xuất hiện của các triệu chứng viêm đại tràng giả mạc có thể xảy ra trong hoặc sau khi điều trị.

Phản ứng quá mẫn

Phản ứng phản vệ/ giả phản vệ (bao gồm sốc và tử vong), phát ban da, mày đay, sốt do thuốc, ngứa, phù mạch và phù mắt. Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và các phản ứng giống như bệnh huyết thanh đã được báo cáo.

Gan

Tăng thoái qua SGPT, SGOT, phosphatase kiềm, viêm gan, vàng da.

Thận

Tăng BUN hoặc creatinine thoái qua, suy thận cấp.

Hệ thống thần kinh trung ương

Nhức đầu, chóng mặt, co giật.

Hệ thống máu và bạch huyết

Giảm tiểu cầu thoái qua, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, kéo dài thời gian prothrombin, tăng LDH, giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt và tăng bạch cầu ái toan.

Các xét nghiệm cận lâm sàng bất thường

Tăng bilirubin máu.

Các phản ứng không mong muốn khác



Ngừa sinh dục, viêm âm đạo, nhiễm nấm candida, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo đối với thuốc nhóm cephalosporin

Phản ứng dị ứng, bội nhiễm, rối loạn chức năng thận, bệnh thận nhiễm độc, rối loạn chức năng gan bao gồm ứ mật, thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, xuất huyết và viêm đại tràng.

Một số cephalosporin có liên quan đến việc gây ra các cơn co giật, đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận khi không giảm liều (xem mục 4. *Cách dùng, liều dùng* và mục 11. *Quá liều và cách xử trí*). Nếu co giật liên quan đến điều trị bằng thuốc xảy ra, nên ngừng thuốc. Liệu pháp chống co giật có thể được đưa ra nếu có chỉ định lâm sàng.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Các phản ứng không mong muốn ở một số ít người lớn tình nguyện khỏe mạnh khi dùng liều đơn lên đến 2 g cefixim không khác biệt so với các phản ứng đã thấy ở những bệnh nhân được điều trị ở liều khuyến cáo.

Cách xử trí

Không có thuốc điều trị đặc hiệu, chỉ định rửa dạ dày trong trường hợp quá liều cefixim. Cefixim không bị loại bỏ khỏi cơ thể bởi chạy thận nhân tạo và thẩm phân phúc mạc.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3

Mã ATC: J01DD08

Cơ chế hoạt động:

Cefixim là một kháng sinh diệt khuẩn, dùng đường uống. Giống như các cephalosporin khác, cơ chế diệt khuẩn của cefixim là gắn vào các protein đích (protein gắn penicilin), gây ức chế quá trình tổng hợp vách tế bào, từ đó làm vi khuẩn phân hủy và mất đi.

Sự đề kháng cefixim có thể là do một hoặc nhiều cơ chế sau:

- Bị thủy phân bởi β -lactamase phổ rộng và/ hoặc β -lactamase loại AmpC được tiết ra bởi một số vi khuẩn gram âm hiếu khí.
- Giảm ái lực của protein liên kết penicillin.
- Giảm tính thấm màng ngoài ở một số vi khuẩn gram âm dẫn đến giảm khả năng gắn kết với các protein liên kết penicillin.
- Bơm thuốc ra khỏi màng

Có thể có nhiều hơn một trong các cơ chế đề kháng trên cùng xuất hiện trong một tế bào vi khuẩn. Tùy thuộc vào cơ chế hiện diện, vi khuẩn có thể biểu hiện kháng chéo với một số hoặc tất cả các kháng sinh β -lactam hoặc với các kháng sinh thuộc nhóm khác.



Đề kháng với cefixim ở các chủng *Haemophilus influenzae* và *Neisseria gonorrhoeae* phân lập thường liên quan đến sự thay đổi các protein gắn penicillin (PBPs). Cefixim có thể có hoạt tính hạn chế đối với *Enterobacteriaceae* sinh ra beta-lactamase phổ rộng (ESBLs). Các loài *Pseudomonas*, *Enterococcus*, các chủng liên cầu *Streptococci* nhóm D, *Listeria monocytogenes*, đa số các chủng *staphylococci* (kể cả các chủng kháng methicillin), *Enterobacter*, *Bacteroides fragilis* và hầu hết các chủng *Clostridium* đều đề kháng với cefixim.

Phổ kháng khuẩn:

Cefixim đã được chứng minh là có hoạt tính chống lại hầu hết các chủng vi sinh vật phân lập sau đây, kể cả *in vitro* và nhiễm trùng trên lâm sàng.

Vi khuẩn gram dương: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Vi khuẩn gram âm: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*.

Dữ liệu *in vitro* dưới đây là sẵn có nhưng ý nghĩa lâm sàng của chúng chưa được biết đến. Ít nhất 90% vi khuẩn sau đây có nồng độ ức chế tối thiểu *in vitro* (MIC) thấp hơn hoặc bằng điểm giới hạn nhạy cảm của cefixim đối với các chủng phân lập thuộc chi hoặc nhóm sinh vật tương tự. Tuy nhiên, hiệu quả của cefixim trong điều trị nhiễm trùng lâm sàng do những vi khuẩn này gây ra chưa được thiết lập trong các thử nghiệm lâm sàng đầy đủ và được kiểm soát tốt.

Vi khuẩn gram dương: *Streptococcus agalactiae*

Vi khuẩn gram âm: *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia species*, *Salmonella species*, *Serratia marcescens*, *Shigella species*.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Hỗn dịch cefixim dùng đường uống hấp thu khoảng 40 – 50% bất kể dùng cùng hay không cùng thức ăn, tuy nhiên thời gian hấp thu tối đa tăng khoảng 0,8 giờ sau khi dùng cùng thức ăn. Một liều đơn dạng viên cefixim 200 mg tạo ra nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương khoảng 2 mcg/ml (trong khoảng từ 1 – 4 mcg/ml), một liều đơn 400 mg tạo ra nồng độ đỉnh trung bình khoảng 3,7 mcg/ml (trong khoảng 1,3 đến 7,7 mcg/ml). Hỗn dịch uống tạo ra nồng độ đỉnh trung bình cao hơn khoảng 25% - 50% so với thuốc viên khi thử nghiệm trên những người tình nguyện khỏe mạnh bình thường. Liều 200 mg và 400 mg hỗn dịch uống tạo ra nồng độ đỉnh trung bình lần lượt là 3 mcg/ml (trong khoảng 1 đến 4,5 mcg/ml) và 4,6 mcg/ml (trong khoảng 1,9 đến 7,7 mcg/ml) khi thử nghiệm ở những người tình nguyện trưởng thành bình thường. Diện tích dưới đường cong AUC của hỗn dịch uống lớn hơn khoảng 10 – 25% so với viên nén sau liều 100 – 400 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh bình thường. Sự gia tăng hấp thu này nên được xem xét nếu hỗn dịch được sử dụng để thay thế cho chế phẩm dạng viên. Do thiếu thông tin về tương đương sinh học, không nên sử dụng chế phẩm dạng viên thay thế hỗn dịch uống trong điều trị viêm tai giữa. Các nghiên cứu chéo về thuốc dạng viên và hỗn dịch chưa được thực hiện trên trẻ em.



Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 2 – 6 giờ sau khi uống cefixim liều 200 mg hoặc 400 mg dạng viên và liều 400 mg dạng hỗn dịch. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng từ 2 – 5 giờ sau khi dùng liều duy nhất 200 mg dạng hỗn dịch.

Phân bố

Liên kết với protein huyết tương không phụ thuộc vào nồng độ với tỷ lệ liên kết khoảng 65%. Trong một nghiên cứu đa liều được thực hiện với công thức nghiên cứu ít sinh khả dụng hơn so với viên nén hoặc hỗn dịch, thuốc tích lũy rất ít trong huyết thanh hoặc nước tiểu sau khi dùng thuốc trong 14 ngày. Không có dữ liệu đầy đủ về nồng độ cefixim trong dịch não tủy (CFS).

Chuyển hóa và thải trừ

Không có bằng chứng về sự chuyển hóa của cefixim *in vivo*. Khoảng 50% liều hấp thu được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong 24 giờ. Trong các nghiên cứu trên động vật, người ta ghi nhận rằng cefixim cũng được bài tiết qua mật hơn 10% liều dùng. Thời gian bán hủy trong huyết thanh của cefixim ở người khỏe mạnh không phụ thuộc vào dạng bào chế và trung bình từ 3 đến 4 giờ nhưng có thể lên đến 9 giờ ở một số người tình nguyện bình thường.

Người cao tuổi

AUC trung bình của bệnh nhân cao tuổi ở trạng thái ổn định cao hơn khoảng 40% so với AUC trung bình ở người lớn khỏe mạnh khác. Sự khác biệt về thông số dược động học giữa 12 người trẻ và 12 người cao tuổi sử dụng 400 mg cefixim một lần mỗi ngày trong 5 ngày được tóm tắt như sau:

Các thông số dược động học (Trung bình ± SD) của Cefixim ở cả người trẻ và người cao tuổi		
Thông số dược động học	Người trẻ	Người cao tuổi
C _{max} (mg/L)	4,74 ± 1,43	5,68 ± 1,83
T _{max} (giờ)*	3,9 ± 0,3	4,3 ± 0,6
AUC (mg.giờ/L)*	34,9 ± 12,2	49,5 ± 19,1
T _½ (h)*	3,5 ± 0,6	4,2 ± 0,4
C _{ave} (mg/L)*	1,42 ± 0,5	1,99 ± 0,75

* Sự khác biệt giữa các nhóm tuổi là có ý nghĩa (p < 0,05).

Tuy nhiên, sự gia tăng này không có ý nghĩa lâm sàng.

Bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận vừa phải (độ thanh thải creatinine từ 20 - 40 ml/phút), thời gian bán hủy trung bình trong huyết thanh của cefixim kéo dài đến 6,4 giờ. Ở người suy thận nặng (độ thanh thải creatinine từ 5 - 20 ml/phút), thời gian bán thải tăng lên trung bình 11,5 giờ. Thuốc không được loại bỏ đáng kể khỏi máu bằng cách chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc. Tuy nhiên, một nghiên cứu chỉ ra rằng với liều 400 mg, bệnh nhân chạy thận nhân tạo có thành phần máu tương tự như bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 21 - 60 ml/phút.

Độc tính phi lâm sàng

Các nghiên cứu suốt đời ở động vật để đánh giá khả năng gây ung thư chưa được tiến hành. Cefixim không gây đột biến điểm ở vi khuẩn hoặc tế bào động vật có vú, tổn thương DNA hoặc tổn thương nhiễm sắc thể *in vitro* và không biểu hiện khả năng tạo clastogen *in vivo* trong thử nghiệm vi nhân (micronucleus test) của chuột. Trong nghiên cứu về khả năng sinh sản và khả năng tăng sản ở chuột cống, không phát hiện thấy sự khác biệt giữa động vật đối chứng và động vật được điều trị bằng thuốc về hành vi giao phối, tỷ lệ mang thai hoặc các thông số về lứa đẻ (được xác định vào ngày thứ 13 của thai kỳ) với liều uống lên đến 1000 mg/kg/ngày (gấp 25 lần liều điều trị của người lớn) dùng cho con đực (trong 68 ngày trước khi bắt cặp và trong thời gian chung sống) và con cái (trong 14 ngày trước khi bắt cặp đến cai sữa).

Nghiên cứu lâm sàng

Các thử nghiệm lâm sàng so sánh về bệnh viêm tai giữa đã được tiến hành ở gần 400 trẻ em trong độ tuổi từ 6 tháng đến 10 tuổi. *Streptococcus pneumoniae* được phân lập từ 47% bệnh nhân, *Haemophilus influenzae* từ 34%, *Moraxella catarrhalis* từ 15% và *S. pyogenes* từ 4%.

Tỷ lệ đáp ứng tổng thể của *Streptococcus pneumoniae* với cefixim thấp hơn khoảng 10% và của *Haemophilus influenzae* hoặc *Moraxella catarrhalis* cao hơn khoảng 7% (12% khi bao gồm cả các chủng *H. influenzae* tiết beta-lactamase) so với tỷ lệ đáp ứng của các vi sinh vật này đối với các loại thuốc kiểm soát tích cực.

Trong các nghiên cứu này, bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên và điều trị bằng cefixim với liều 4 mg/kg, 2 lần/ngày hoặc 8 mg/kg, 1 lần/ngày hoặc dùng thuốc đối chứng. 69 đến 70% bệnh nhân trong mỗi nhóm đã cải thiện các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh viêm tai giữa khi đánh giá điều trị sau 2 đến 4 tuần, nhưng vẫn thấy tràn dịch dai dẳng ở 15% bệnh nhân. Đánh giá khi kết thúc điều trị, 17% bệnh nhân dùng cefixim và 14% bệnh nhân dùng thuốc đối chứng có hiệu lực (18% bao gồm những bệnh nhân bị *Haemophilus influenzae* kháng thuốc đối chứng và bệnh nhân dùng thuốc kháng khuẩn đối chứng) được coi là điều trị thất bại. Sau 2 đến 4 tuần theo dõi, tổng cộng 30 – 315 bệnh nhân có bằng chứng về thất bại điều trị hoặc bệnh tái phát.

Kết quả vi khuẩn học của viêm tai giữa sau hai đến bốn tuần sau điều trị dựa trên nuôi cấy dịch tai giữa lặp lại hoặc ngoại suy từ kết quả lâm sàng

Vi sinh vật	Cefixim(a) 4 mg/kg 2 lần/ngày	Cefixim(a) 8 mg/kg 1 lần/ngày	Thuốc đối chứng (a)
Phế cầu khuẩn	48/70 (69%)	18/22 (82%)	82/100 (82%)
<i>Haemophilus influenzae</i> không tiết beta-lactamase	24/34 (71%)	13/17 (76%)	23/34 (68%)
<i>Haemophilus influenzae</i> tiết beta-lactamase	17/22 (77%)	9/12 (75%)	1/1 (b)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	26/31 (84%)	5/5	18/24 (75%)
<i>S. pyogenes</i>	5/5	3/3	6/7
Tất cả các chủng phân lập	120/162 (74%)	48/59 (81%)	130/166 (78%)

(a) Số bị loại bỏ/số bị cô lập.



(b) Thêm 20 chủng *Haemophilus influenzae* dương tính với beta-lactamase đã được phân lập, nhưng đã bị loại khỏi phân tích này vì chúng kháng với thuốc kháng khuẩn đối chứng. Trong 19 trường hợp này, 10 trường hợp có thể đánh giá tiến trình lâm sàng và đạt được kết quả thuận lợi. Khi những trường hợp này được đưa vào đánh giá tổng thể về vi khuẩn học của liệu pháp điều trị bằng thuốc đối chứng, 140/185 (76%) mầm bệnh được coi là đã bị loại bỏ.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 gói x 0,75g, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

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

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

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC



CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM 150 COPHAVINA

112 Trần Hưng Đạo – P. Phạm Ngũ Lão – Q.1 – TP. Hồ Chí Minh – Việt Nam

ĐT: 1800 8150

Fax: 028 38368437