

RINEDIF[®] 125 mg/5 ml

RINEDIF[®] 250 mg/5 ml

1. TÊN THUỐC

- RINEDIF[®] 125 mg/5 ml
- RINEDIF[®] 250 mg/5 ml

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

RINEDIF[®] 125 mg/5 ml và RINEDIF[®] 250 mg/5 ml:

- Mỗi 5 ml hỗn dịch sau khi pha chứa:

Thành phần hoạt chất: Cefdinir.....125 mg hoặc 250 mg.

Thành phần tá dược: Sucrose, Croscarmellose natri, Acid citric khan, Natri citrat khan, Natri benzoat, Microcrystalline cellulose -Carboxymethylcellulose natri, Xanthan gum, Sucralose, Mùi dầu, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxyd.

4. DẠNG BÀO CHẾ

- Bột pha hỗn dịch màu trắng đến vàng nhạt, mùi dầu, vị ngọt, đóng trong chai nhựa HDPE màu trắng đục.

5. CHỈ ĐỊNH

Cefdinir chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình do các chủng vi khuẩn nhạy cảm gây các bệnh sau:

Người lớn và thanh thiếu niên

Viêm phổi cộng đồng gây ra bởi *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng sinh β -lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm các chủng sinh β -lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ các chủng nhạy cảm với penicillin) và *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng sinh β -lactamase).

Đợt cấp tính của viêm phế quản mạn gây ra bởi *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng sinh β -lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm các chủng sinh β -lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (nhạy cảm với penicillin) và *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng sinh β -lactamase).

Viêm xoang hàm trên cấp gây ra bởi *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng sinh β -lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ các chủng nhạy cảm với penicillin) và *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng sinh β -lactamase).

Viêm họng/ viêm amidan gây ra bởi *Streptococcus pyogenes*.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng gây ra bởi *Staphylococcus aureus* (bao gồm các chủng sinh β -lactamase) và *Streptococcus pyogenes*.

Trẻ em

Viêm tai giữa cấp tính do vi khuẩn gây ra bởi *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng sinh β -lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ các chủng nhạy cảm với penicillin) và *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng sinh β -lactamase).

Viêm vọng/ viêm amidan gây ra bởi *Streptococcus pyogenes*.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng gây ra bởi *Staphylococcus aureus* (bao gồm các chủng sinh β -lactamase) và *Streptococcus pyogenes*.

6. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng: Có thể uống thuốc lúc no hoặc đói.

Cách pha thuốc: Lắc chai để làm tơi bột thuốc. Cho 24 ml nước vào chai (30 ml x 9 g), 48 ml nước vào chai (60 ml x 18 g) và 80 ml nước vào chai (100 ml x 30 g) lắc đều để tạo thành hỗn dịch ngang mức vạch. Hỗn dịch sau khi pha bảo quản ở nhiệt độ phòng không quá 30°C và sử dụng trong 10 ngày. Sau thời gian này bất cứ phần thuốc thừa nào cũng phải loại bỏ. Lắc kỹ hỗn dịch trước mỗi lần sử dụng.

Liều dùng:

Liều khuyên dùng và thời gian điều trị các nhiễm khuẩn ở trẻ em được mô tả trong bảng sau, tổng liều hàng ngày cho tất cả các nhiễm khuẩn là 14 mg/ kg, liều tối đa 600 mg/ ngày.

Dùng liều 1 lần/ ngày trong 10 ngày có hiệu quả như dùng liều 2 lần/ ngày. Liều dùng 1 lần/ ngày chưa được nghiên cứu trong nhiễm khuẩn da, do đó nên dùng 2 lần/ ngày trong các nhiễm khuẩn này.

Liều dùng cho trẻ từ 6 tháng tới 12 tuổi		
Loại nhiễm khuẩn	Liều lượng	Thời gian dùng thuốc
Viêm tai giữa cấp tính do vi khuẩn	7 mg/ kg mỗi 12 giờ hoặc 14 mg/ kg mỗi 24 giờ	5 - 10 ngày 10 ngày
Viêm xoang hàm trên cấp	7 mg/ kg mỗi 12 giờ hoặc 14 mg/ kg mỗi 24 giờ	10 ngày 10 ngày
Viêm họng/ viêm amidan	7 mg/ kg mỗi 12 giờ hoặc 14 mg/ kg mỗi 24 giờ	5 - 10 ngày 10 ngày
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng	7 mg/ kg mỗi 12 giờ	10 ngày

Liều dùng cho trẻ em theo cân nặng		
Cân nặng (kg)	125 mg/5 ml	250 mg/5ml
9 - < 18	2,5 ml mỗi 12 giờ hoặc 5 ml mỗi 24 giờ	-
18 - < 27	5 ml mỗi 12 giờ hoặc 10 ml mỗi 24 giờ	2,5 ml mỗi 12 giờ hoặc 5 ml mỗi 24 giờ
27 - < 36	7,5 ml mỗi 12 giờ hoặc 15 ml mỗi 24 giờ	3,75 ml mỗi 12 giờ hoặc 7,5 ml mỗi 24 giờ
36 - < 43	10 ml mỗi 12 giờ hoặc 20 ml mỗi 24 giờ	5 ml mỗi 12 giờ hoặc 10 ml mỗi 24 giờ
≥ 43*	12 ml mỗi 12 giờ hoặc 24 ml mỗi 24 giờ	6 ml mỗi 12 giờ hoặc 12 ml mỗi 24 giờ

*: Bệnh nhân nhi cân nặng ≥ 43 kg nên dùng liều tối đa 600 mg/ ngày

Bệnh nhân suy thận

Đối với bệnh nhân là người lớn có độ thanh thải creatinin < 30 ml/ phút, liều cefdinir là 300 mg x 1 lần/ ngày.

Khó đo lường độ thanh thải creatinin ở bệnh nhân ngoại trú. Tuy nhiên, có thể dùng công thức sau để dự đoán độ thanh thải creatinin (CL_{cr}) ở người lớn. Để dự đoán có giá trị, mức độ creatinin huyết thanh nên phản ánh tình trạng ổn định của chức năng thận.

$$\text{Nam} \quad \text{CL}_{\text{cr}} = \frac{(\text{trọng lượng}) (140 - \text{tuổi})}{(72) (\text{creatinin huyết thanh})}$$

$$\text{Nữ} \quad \text{CL}_{\text{cr}} = 0,85 \times \text{trị số trên}$$

(Trong đó, độ thanh thải creatinin là ml/ phút, tuổi tính bằng năm, trọng lượng là kilogam và creatinin huyết thanh là mg/dl).

Công thức sau có thể được sử dụng để ước tính độ thanh thải creatinin ở trẻ em:

$$\text{CL}_{\text{cr}} = \frac{K \times \text{chiều dài cơ thể hoặc chiều cao}}{\text{Creatinin huyết thanh}}$$

K = 0,55 đối với bệnh nhân nhi trên 1 tuổi và K = 0,45 đối với trẻ sơ sinh (đến 1 tuổi)

(Trong đó, độ thanh thải creatinin tính bằng ml/phút/1,73 m²; chiều dài hoặc chiều cao của cơ thể tính bằng cm và creatinin huyết thanh là mg/ dl).

Đối với bệnh nhân nhi có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút/1,73 m²; Liều của cefdinir nên là 7 mg/ kg (tối đa 300 mg) x 1 lần/ ngày.

Bệnh nhân đang thẩm tách máu

Thẩm tách máu có thể loại cefdinir khỏi cơ thể. Ở bệnh nhân duy trì việc thẩm tách máu thường xuyên, phác đồ liều khởi đầu khuyến dùng là 300 mg hoặc 7 mg/ kg cách mỗi ngày. Ở cuối mỗi đợt thẩm tách, nên cho dùng 300 mg (hoặc 7 mg/ kg). Những liều tiếp theo sau đó (300 mg hoặc 7 mg/ kg) được dùng cách mỗi ngày.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Cefdinir chống chỉ định cho các bệnh nhân đã biết dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin hay với bất kỳ thành phần nào có trong thuốc.

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo

Trước khi bắt đầu liệu pháp điều trị với cefdinir cần thực hiện các biện pháp xác định xem bệnh nhân có phản ứng dị ứng với cefdinir, các cephalosporin khác, penicillin hoặc thuốc khác. Nếu sử dụng cefdinir với những bệnh nhân nhạy cảm với penicillin nên thận trọng vì đã có báo cáo về phản ứng chéo giữa các kháng sinh β -lactam và có thể xảy ra lên đến 10% với những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicillin. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra với cefdinir, phải ngừng thuốc. Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng có thể điều trị bằng epinephrin và các biện pháp khẩn cấp khác, bao gồm oxygen, truyền tĩnh mạch dung dịch, kháng histamin, corticosteroid, kiểm soát hô hấp như chỉ định lâm sàng.

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo với việc sử dụng gần như tất cả các tác nhân kháng khuẩn, bao gồm cefdinir và có thể ở mức độ từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Điều trị với các tác nhân kháng khuẩn làm thay đổi hệ vi sinh bình thường của đại tràng dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*.

C. difficile sản xuất ra độc tố A và B, góp phần vào sự phát triển của CDAD. Các chủng *C. difficile* sản xuất hypertoxin gây tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, vì các bệnh nhiễm khuẩn này có thể là chất đề kháng điều trị bằng kháng sinh và có thể phải phẫu thuật cắt bỏ trực tràng. CDAD phải được xem xét trong tất cả bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng thuốc kháng sinh. Bệnh sử kỹ lưỡng là cần thiết khi CDAD được báo cáo xảy ra trong hơn hai tháng sau khi dùng tác nhân kháng khuẩn.

Nếu nghi ngờ hoặc xác nhận CDAD, việc sử dụng kháng khuẩn không chống lại *C. difficile* có thể cần phải ngừng. Truyền dịch và chất điện giải thích hợp, bổ sung protein, điều trị kháng khuẩn *C. difficile*, và đánh giá phẫu thuật nên được tiến hành theo chỉ định lâm sàng.

Thận trọng

Chỉ định cefdinir khi không bị nhiễm khuẩn rõ rệt hoặc chỉ định dự phòng là không có lợi cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn đề kháng thuốc.

Như các kháng sinh phổ rộng khác, điều trị kéo dài có thể dẫn đến khả năng xuất hiện và phát triển quá mức các vi khuẩn đề kháng. Cần theo dõi các bệnh nhân cẩn thận. Nếu bội nhiễm xảy ra trong khi điều trị, nên dùng liệu pháp thay thế thích hợp.

Như các kháng sinh phổ rộng khác, kê đơn cefdinir thận trọng cho các cá nhân có tiền sử viêm đại tràng.

Ở các bệnh nhân bị suy thận thoáng qua hoặc kéo dài (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), nên giảm tổng liều hàng ngày của cefdinir vì nồng độ cefdinir trong huyết tương cao và kéo dài có thể xảy ra sau liều khuyến cáo (xem “Cách dùng, Liều dùng”).

Thận trọng với tá dược sucrose: Do trong thành phần thuốc có chứa sucrose. Vì vậy, nếu dùng thuốc trong 2 tuần hoặc hơn có thể gây sâu răng. Không nên dùng thuốc cho người có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như: Không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose – galactose hoặc thiếu hụt sucrase – isomaltase.

Trẻ em:

An toàn và hiệu quả ở trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 tháng tuổi chưa được thiết lập. Sử dụng cefdinir để điều trị viêm xoang hàm trên cấp tính ở trẻ em (từ 6 tháng đến 12 tuổi) được hỗ trợ bằng các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở người lớn và thanh thiếu niên, tương tự sinh lý bệnh của viêm xoang cấp tính ở người lớn và trẻ em, và so với dữ liệu được động học ở trẻ em.

Người cao tuổi:

Hiệu quả thì được so sánh ở bệnh nhân cao tuổi và những người trẻ. Trong khi cefdinir đã được dung nạp tốt ở tất cả các nhóm tuổi, trong các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân cao tuổi có tỷ lệ tác dụng phụ thấp hơn, bao gồm tiêu chảy, so với những người trẻ. Điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi là không cần thiết trừ khi chức năng thận bị tổn thương rõ rệt (xem “**Cách dùng, Liều dùng**”).

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

Phụ nữ có thai

Cefdinir không gây quái thai ở chuột cống khi cho dùng liều đến 1000 mg/kg/ngày (gấp 70 lần liều cho người khi tính trên mg/kg/ngày, gấp 11 lần khi tính trên mg/m²/ngày) hoặc ở thỏ khi cho dùng liều đến 10 mg/kg/ngày (gấp 0,7 lần liều cho người khi tính trên mg/kg/ngày, gấp 0,23 lần khi tính trên mg/m²/ngày). Độc tính ở người mẹ (giảm thể trọng) được quan sát thấy trên thỏ với liều dung nạp tối đa là 10 mg/kg/ngày mà không gây tác dụng bất lợi cho con. Giảm thể trọng xảy ra ở bào thai chuột với liều ≥ 100 mg/kg/ngày, và ở chuột con với liều ≥ 32 mg/kg/ngày. Không quan sát thấy có tác hại trên các chỉ số sinh sản của người mẹ hoặc chức năng sinh sản, hoạt động, phát triển của con.

Tuy nhiên, chưa có những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát tốt trên phụ nữ mang thai. Vì các nghiên cứu sinh sản trên động vật không phải luôn luôn dự đoán trước được các đáp ứng ở người, chỉ nên dùng thuốc này trong khi mang thai khi thật sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Sau khi dùng liều đơn 600 mg, không phát hiện có cefdinir trong sữa mẹ.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Thuốc kháng acid (chứa nhôm hoặc magesi)

Dùng đồng thời cefdinir với 30 ml hỗn dịch Maalox[®] TC làm giảm tỷ lệ (C_{max}) và mức độ hấp thu (AUC) khoảng 40%. Thời gian để đạt C_{max} kéo dài hơn 1 giờ. Dược động học cefdinir không bị ảnh hưởng đáng kể nếu dùng chất kháng acid 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng cefdinir. Nếu cần

465
TY
ẤN
ARN
TẾ
BÌNH

dùng thuốc kháng acid trong khi điều trị bằng cefdinir, nên dùng cefdinir ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi dùng thuốc kháng acid.

Probenecid

Như các kháng sinh beta-lactam khác, probenecid ức chế sự bài tiết cefdinir ở thận, dẫn đến tăng gấp đôi AUC, tăng 54% nồng độ đỉnh cefdinir trong huyết tương và kéo dài 50% sự thải trừ biểu kiến $t_{1/2}$.

Bổ sung sắt và thực phẩm tăng cường sắt

Dùng đồng thời cefdinir với thực phẩm bổ sung sắt trị liệu chứa 60 mg nguyên tố sắt (dưới dạng FeSO_4) hoặc các sinh tố bổ sung 10 mg nguyên tố sắt làm giảm mức độ hấp thu lần lượt là 80% và 31%. Nếu có yêu cầu bổ sung sắt trong khi điều trị với cefdinir, nên dùng cefdinir ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi bổ sung.

Tác dụng của thực phẩm tăng cường nguyên tố sắt (chủ yếu là bữa ăn sáng ngũ cốc tăng cường chất sắt) trên sự hấp thu cefdinir chưa được nghiên cứu.

Dùng đồng thời công thức cho trẻ em có tăng cường chất sắt (2,2 mg nguyên tố sắt/6 oz) không ảnh hưởng đáng kể đến được động học của cefdinir. Do đó có thể dùng cefdinir hỗn dịch uống với công thức cho trẻ em có tăng cường chất sắt.

Đã có báo cáo phân bị nhuộm đỏ ở bệnh nhân đang dùng cefdinir. Trong nhiều trường hợp, bệnh nhân cũng đang dùng các sản phẩm có chứa sắt. Màu đỏ là do sự hình thành một phức chất không hấp thu giữa cefdinir hoặc các sản phẩm phân hủy của nó với sắt trong đường tiêu hóa.

Tương tác thuốc/thử nghiệm cận lâm sàng

Thử nghiệm ketone trong nước tiểu dùng nitroprusside có thể cho kết quả dương tính giả, nhưng điều này không xảy ra nếu dùng nitroferriocyanide. Việc sử dụng cefdinir có thể cho kết quả dương tính giả trong thử nghiệm tìm glucose niệu khi dùng Clinitest[®] hoặc dung dịch Benedict's hay dung dịch Fehling's. Khuyến cáo sử dụng phương pháp thử nghiệm tìm glucose niệu dựa trên phản ứng oxi hóa glucose enzyme (như Clinistix[®] hay Tes-Tape[®]). Cephalosporin đôi khi gây ra phản ứng Coombs trực tiếp dương tính.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Quy ước sau đây được sử dụng để phân loại tần suất

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100 - <1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1000 - <1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10000 - <1/1000$); Không được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Loại hệ thống cơ quan	Thường gặp ($\text{ADR} \geq 1\%$)	Ít gặp ($0,1\% \leq \text{ADR} < 1\%$)
Tiêu hóa	Tiêu chảy, nôn ói.	Buồn nôn, đau bụng, khó tiêu, phân bất thường.
Da	Phát ban.	Bệnh vẩy da do monilialis, nổi mề đay, phát ban sẩn.
Máu	Tăng hoặc giảm tế bào lympho, tăng phosphatase kiềm, giảm bicarbonat, tăng bạch cầu ái toan,	Giảm bạch cầu, tăng kali máu, tăng hoặc giảm phosphat máu, tăng hoặc giảm tế bào bạch cầu, giảm canxi huyết, giảm

	tăng lactate dehydrogenase, tăng tiểu huyết cầu, tăng hoặc giảm bạch cầu đa nhân.	hemoglobin, tăng bạch cầu niệu, tăng bạch cầu đơn nhân, tăng kali huyết, giảm thể tích huyết cầu.
Bộ phận sinh dục		Nhiễm nấm âm đạo, viêm âm đạo.
Gan		Tăng AST *
Thận	Tăng protein niệu	Tăng pH nước tiểu, tăng hoặc giảm tỷ trọng nước tiểu

Tác dụng không mong muốn trên được tiến hành thử nghiệm trên 1783 bệnh nhân nhi (977 nam và 806 nữ).

*; Thay đổi trong phòng thí nghiệm đôi khi được báo cáo là tác dụng không mong muốn.

Lưu ý: Ở các bệnh nhân được điều trị bằng cefdinir và nhóm chứng, tỷ lệ tiêu chảy và phát ban cao hơn ở những bệnh nhân nhi nhỏ tuổi nhất. Tỷ lệ tiêu chảy ở những bệnh nhân được điều trị bằng cefdinir ≤ 2 tuổi là 17% (95/557) so với 4% (51/1226) ở những người > 2 tuổi.

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có thông tin về quá liều cefdinir ở người. Trong các nghiên cứu về độc tính cấp ở loài gặm nhấm, uống liều đơn 5600 mg/ kg không gây tác dụng bất lợi. Những dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc sau khi bị quá liều các kháng sinh β -lactam khác bao gồm có buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị, tiêu chảy và co giật. Thẩm tách máu có thể loại cefdinir ra khỏi cơ thể. Điều này có ích trong trường hợp ngộ độc nặng do quá liều, đặc biệt khi chức năng thận bị tổn thương.

14. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Mã ATC: J01DD15.

Cơ chế tác dụng: Cũng như các cephalosporin khác, tác dụng diệt khuẩn của cefdinir là do sự ức chế tổng hợp thành tế bào. Cefdinir ổn định với sự hiện diện của một vài enzym β -lactamase, nhưng không phải tất cả. Kết quả là nhiều vi khuẩn đề kháng với penicillin và một số cephalosporin thì nhạy cảm với cefdinir.

Cơ chế đề kháng: Đề kháng với cefdinir chủ yếu thông qua sự thủy phân bởi một số β -lactamase, làm thay đổi các liên kết protein-penicilin (PBP) và giảm tính thấm. Cefdinir không hoạt động chống lại hầu hết các chủng *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., liên cầu kháng penicillin và tụ cầu kháng methicillin. β -lactamase âm tính, các chủng *H. influenzae* kháng ampicillin (BLNAR) thường không nhạy cảm với cefdinir.

Cefdinir đã được chứng minh có tác dụng kháng lại phần lớn các chủng của các vi khuẩn sau đây, cả *in vitro* và trong các nhiễm khuẩn lâm sàng.

Vi khuẩn Gram dương:

Staphylococcus aureus (chỉ các chủng nhạy cảm methicillin), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ các chủng nhạy cảm với penicillin), *Streptococcus pyogenes*.

Vi khuẩn Gram âm:

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Những dữ liệu *in vitro* sau đây có hiệu lực, nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa được biết.

Cefdinir thể hiện nồng độ ức chế tối thiểu (MICs) *in vitro* là 1 µg/ml hoặc ít hơn ($\geq 90\%$) đối với các chủng vi khuẩn sau; tuy nhiên, hiệu quả và an toàn của cefdinir trong việc điều trị các nhiễm khuẩn lâm sàng do các vi khuẩn này chưa được thiết lập qua các thử nghiệm lâm sàng đầy đủ và có kiểm soát tốt.

Vi khuẩn Gram dương:

Staphylococcus epidermidis (chỉ có các chủng nhạy cảm với methicillin), *Streptococcus agalactiae*
Streptococci nhóm Viridans.

Vi khuẩn Gram âm:

Citrobacter diversus, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

15. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Sinh khả dụng đường uống.

Nồng độ tối đa của cefdinir trong huyết tương đạt được 2 - 4 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ cefdinir trong huyết tương tăng theo liều, nhưng tăng ít hơn liều tương ứng từ 300 mg (7 mg/ kg) đến 600 mg (14 mg/ kg). Sau khi cho người lớn khỏe mạnh dùng hỗn dịch, sinh khả dụng cefdinir là 120% so với viên nang. Ước tính sinh khả dụng của viên nang cefdinir là 21% sau khi dùng liều 300 mg và 16% sau khi dùng liều 600 mg. Cefdinir dạng hỗn dịch uống nồng độ 250 mg/ 5ml được chứng minh là tương đương sinh học với nồng độ 125 mg/ 5 ml ở người lớn khỏe mạnh trong điều kiện đói.

Ảnh hưởng của thức ăn

C_{max} và AUC của viên nang cefdinir giảm lần lượt 16% và 10% khi dùng với bữa ăn nhiều chất béo. Ở người lớn dùng hỗn dịch uống cefdinir 250 mg/ 5 ml với bữa ăn nhiều chất béo, C_{max} và AUC của cefdinir lần lượt giảm 44% và 33%. Mức độ của sự giảm này không có ý nghĩa lâm sàng vì những nghiên cứu về an toàn và hiệu quả của hỗn dịch uống ở bệnh nhân nhi được tiến hành mà không cần quan tâm đến lượng thức ăn đưa vào. Do đó, có thể dùng cefdinir lúc no hoặc lúc đói.

Cefdinir dạng hỗn dịch

Nồng độ cefdinir trong huyết tương và các thông số dược động học đo được sau khi dùng liều duy nhất 7 – 14 mg/ kg cho trẻ em (từ 6 tháng đến 12 tuổi) như sau:

Liều	C_{max} (µg/ ml)	t_{max} (giờ)	AUC (µg – giờ/ ml)
7 mg/ kg	2,30	2,2	8,31
	(0,65)	(0,6)	(2,50)
14 mg/ kg	3,86	1,8	13,4
	(0,62)	(0,4)	(2,64)

Đa liều: Ở những người có chức năng thận bình thường cefdinir không tích lũy trong huyết tương sau khi dùng một hoặc hai lần mỗi ngày.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình (V_{darea}) của cefdinir ở người lớn là 0,35 l/ kg ($\pm 0,29$); ở trẻ em (6 tháng đến 12 tuổi), V_{darea} là 0,67 l/ kg ($\pm 0,38$). Khoảng 60-70% cefdinir liên kết với protein huyết tương ở cả người lớn và trẻ em, liên kết này không phụ thuộc vào nồng độ.

Vết bong da

Ở người lớn, nồng độ tối đa cefdinir trong dịch vết bong da trong khoảng 0,65 (0,33-1,1) và 1,1 (0,49-1,9) $\mu\text{g}/\text{ml}$ được quan sát thấy 4 - 5 giờ sau khi uống lần lượt các liều 300 mg và 600 mg. Giá trị trung bình C_{max} và AUC trong dịch bong da là 48% (± 13) và 91% (± 18) tương ứng trong huyết tương.

Mô amidan

Ở người lớn đang cắt amidan, nồng độ trung bình cefdinir trong mô amidan 4 giờ sau khi uống liều đơn 300 mg và 600 mg lần lượt là 0,25 (0,22-0,46) và 0,36 (0,22-0,80) $\mu\text{g}/\text{g}$. Nồng độ trung bình trong mô amidan là 24% (± 8) nồng độ tương ứng trong huyết tương.

Mô xoang

Ở người lớn đang cắt xương hàm trên và phẫu thuật xoang sàng, nồng độ trung bình cefdinir trong mô xoang 4 giờ sau khi uống liều đơn 300 mg và 600 mg lần lượt là $< 0,12$ ($< 0,12$ -0,46) và 0,21 ($< 0,12$ -2,0) $\mu\text{g}/\text{g}$. Nồng độ trung bình trong mô xoang là 16% (± 20) tương ứng nồng độ trong huyết tương.

Mô phổi

Ở người lớn đang soi phế quản chẩn đoán, nồng độ trung bình cefdinir trong dịch nhầy phổi 4 giờ sau khi uống liều đơn 300 mg và 600 mg lần lượt là 0,78 ($< 0,06$ -1,33) và 1,14 ($< 0,06$ -1,92) $\mu\text{g}/\text{ml}$, và đạt 31% (± 18) nồng độ trong huyết tương tương ứng. Nồng độ trung bình cefdinir trong dịch biểu mô lần lượt là 0,29 ($< 0,3$ -4,73) và 0,49 ($< 0,3$ -0,59) $\mu\text{g}/\text{ml}$, và đạt 35% (± 83) nồng độ tương ứng trong huyết tương.

Dịch tai giữa

Ở 14 bệnh nhân nhi bị viêm tai giữa nhiễm khuẩn cấp, nồng độ trung bình cefdinir trong dịch tai giữa 3 giờ sau khi uống liều 7 và 14 mg/ kg lần lượt là 0,21 ($< 0,09$ - 0,94) và 0,72 (0,14 -1,42) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Nồng độ trung bình trong dịch tai giữa là 15% (± 15) nồng độ trong huyết tương tương ứng.

Dịch não tủy

Chưa có dữ liệu về sự thâm nhập của cefdinir vào dịch não tủy ở người.

Chuyển hóa và thải trừ

Cefdinir không được chuyển hóa đáng kể. Hoạt tính chủ yếu do hoạt chất ban đầu. Cefdinir được thải trừ phần lớn qua thận với thời gian bán thải ($t_{1/2}$) trong huyết tương là 1,7 ($\pm 0,6$) giờ. Ở người lớn khỏe mạnh có chức năng thận bình thường, độ thanh thải thận là 2,0 ($\pm 1,0$) ml/phút/kg, độ thanh thải biểu kiến qua đường uống là 11,6 ($\pm 6,0$) và 15,5 ($\pm 5,4$) ml/phút/kg sau khi uống lần lượt các liều 300 mg và 600 mg. Tỷ lệ phần trăm của liều không đổi trong nước tiểu sau khi uống liều 300 mg và 600 mg lần lượt là 18,4% ($\pm 6,4$) và 11,6% ($\pm 4,6$). Độ thanh thải cefdinir giảm ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận.

Vì sự bài tiết ở thận là đường thải trừ chủ yếu, nên điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương rõ rệt hoặc những người đang thẩm tách máu.

Dược động học trên các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của cefdinir đã được quan sát ở 21 đối tượng là người lớn với các mức độ suy giảm chức năng thận khác nhau. Kết quả cho thấy, ở những người bị suy thận nồng độ cefdinir trong huyết tương cao hơn và kéo dài hơn so với những người không bị suy thận.

Trong các đối tượng có CL_{cr} trong khoảng từ 30 đến 60 ml/ phút, C_{max} và t_{1/2} tăng xấp xỉ 2 lần và AUC tăng xấp xỉ 3 lần. Trong các đối tượng có CL_{cr} < 30 ml/ phút, C_{max} tăng thêm xấp xỉ 2 lần, t_{1/2} tăng khoảng 5 lần và AUC tăng khoảng 6 lần.

Điều chỉnh liều được khuyến cáo ở bệnh nhân thận suy giảm chức năng thận (CL_{cr} < 30 ml/ phút – xem mục Cách dùng, Liều dùng).

Chạy thận nhân tạo

Dược động học của cefdinir đã được nghiên cứu trên 8 đối tượng là người trưởng thành đang chạy thận. Lọc máu (thời gian 4 giờ) đã đào thải 63% cefdinir khỏi cơ thể và giảm t_{1/2} từ 16 (± 3,5) đến 3,2 (± 1,2) giờ. Nên điều chỉnh liều dùng cho các đối tượng này.

Bệnh gan

Bởi vì cefdinir chủ yếu được đào thải qua thận và được chuyển hóa không đáng kể, nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan không được thực hiện. Do đó, không cần chỉnh liều trên các đối tượng này.

Người cao tuổi

Ảnh hưởng của tuổi tác đối với dược động học của cefdinir sau khi dùng liều duy nhất 300 mg cho 32 người từ 19 đến 91 tuổi. Sự phơi nhiễm toàn thân với cefdinir tăng đáng kể ở những người lớn tuổi (N=16), C_{max} tăng 44% và AUC tăng 86%. Sự gia tăng này là do giảm độ thanh thải cefdinir. Thử nghiệm phân bố giảm, do đó không có sự thay đổi đáng kể nào trong việc loại bỏ t_{1/2} đã được quan sát (người cao tuổi: 2,2 ± 0,6 giờ so với trẻ: 1,8 ± 0,4 giờ). Vì độ thanh thải cefdinir đã được chứng minh là chủ yếu liên quan đến chức năng thận thay vì tuổi tác, bệnh nhân cao tuổi không cần chỉnh liều trừ khi họ bị suy giảm chức năng thận rõ rệt (CL_{cr} < 30 ml/ phút).

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Bột pha hỗn dịch uống RINEDIF® 125 mg/5 ml và RINEDIF® 250 mg/5 ml

Hộp 1 chai 30 ml x 9 g bột thuốc và 1 cốc chia liều 15 ml.

Hộp 1 chai 60 ml x 18 g bột thuốc và 1 cốc chia liều 15 ml.

Hộp 1 chai 100 ml x 30 g bột thuốc và 1 cốc chia liều 15 ml.

17. 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.

Hỗn dịch sau khi pha, bảo quản ở nhiệt độ phòng không quá 30°C, được sử dụng trong 10 ngày.

Hạn dùng: 24 tháng, kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT



Công ty Cổ Phần Trust Farma Quốc Tế

Số 36 Đại lộ Hữu Nghị, Khu Công Nghiệp Việt Nam-Singapore, Phường Bình
Hòa, Thành phố Thuận An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Điện thoại: +84 2743 766 790 Website: www.tfipharma.com

Bình Dương, Ngày 02 tháng 08 năm 2024

Đại diện hợp pháp của cơ sở đăng ký

Người được ủy quyền



NGUYỄN THỊ THU HIỀN

Trưởng phòng Đăng ký

