

164/84/g.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 27/12/2013



164/84/

12/7/2013

Hướng dẫn sử dụng

CEFEPIME GERDA 1G

THÀNH PHẦN:

Mỗi lọ chứa:

Một hỗn hợp arginin và cefepim hydroclorid tương đương cefepim 1g.

Tá dược: không có.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng, nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Vi khuẩn học:

Cefepim là một kháng sinh diệt khuẩn tác động bằng cách ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Cefepim có phổ kháng khuẩn rộng trên *in vitro* bao gồm các vi khuẩn gram dương và gram âm. Cefepim có ái lực yếu đối với các beta-lactamase mã hóa nhiễm sắc thể. Cefepim bền vững cao dưới sự thủy phân của hầu hết các beta-lactamase và xâm nhập nhanh chóng vào các tế bào vi khuẩn gram âm. Trong các tế bào vi khuẩn, đích phân tử của cefepim là các protein liên kết penicillin (PBP).

Cefepim có tác dụng đối với hầu hết các chủng vi khuẩn sau trên cả *in vitro* và nhiễm trùng lâm sàng.

Vi khuẩn gram âm ưa khí:

Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa.

Vi khuẩn gram dương ưa khí:

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

Số liệu *in vitro* sau đã có, nhưng ý nghĩa lâm sàng thì chưa biết. Cefepim có tác dụng *in vitro* đối với hầu hết các chủng vi khuẩn sau; tuy nhiên, tính an toàn và hiệu quả của cefepim trong điều trị các nhiễm trùng lâm sàng do những vi khuẩn này gây ra chưa được xác minh trong các thử nghiệm lâm sàng thích hợp và kiểm soát tốt.

Vi khuẩn gram dương ưa khí:

Staphylococcus epidermidis (chỉ những chủng nhạy cảm methicillin), *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus agalactiae.*

Lưu ý: Hầu hết các chủng enterococcus, như *Enterococcus faecalis*, và staphylococcus kháng methicillin đã đề kháng cefepim.

Vi khuẩn gram âm ưa khí:

Acinetobacter calcoaceticus subsp. lwoffii, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Enterobacter agglomerans, Haemophilus influenzae (kể cả những chủng sinh beta-lactamase), *Hafnia alvei, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis* (kể cả những chủng sinh beta-lactamase), *Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Serratia marcescens.*

Lưu ý: Cefepim không có tác dụng trên nhiều chủng *Stenotrophomonas* (tên cũ là *Xanthomonas maltophilia* và *Pseudomonas maltophilia*).



Các vi khuẩn kỵ khí:

Lưu ý: Cefepim không có tác dụng đối với hầu hết các chủng *Clostridium difficile*.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Nồng độ trung bình trong huyết tương của cefepim và các thông số dược động học của nó sau khi tiêm tĩnh mạch được hiển thị trong bảng 3.

Bảng 3:

Thông số	500 mg IV	1 g IV	2 g IV
C _{max} , µg/mL	39,1 (±3,5)	81,7 (±5,1)	163,9 (±25,3)
AUC, giờ.µg/ mL	70,8 (±6,7)	148,5 (±15,1)	284,8 (±30,6)

Sau khi tiêm bắp, cefepim được hấp thu hoàn toàn. Nồng độ trung bình trong huyết tương của cefepim ở các thời điểm khác nhau sau khi tiêm bắp liều duy nhất được tóm tắt ở bảng 4.

Bảng 4:

Thông số	500 mg IV	1 g IV	2 g IV
C _{max} , µg/mL	13,9 (±3,4)	29,6 (±4,4)	57,5 (±9,5)
T _{max} , giờ	1,4 (±0,9)	1,6 (±0,4)	1,5 (±0,4)
AUC, giờ.µg/mL	60,0 (±8,0)	137,0 (±11,0)	262,0 (±23,0)

Phân phối:

Thể tích phân phối trung bình ở tình trạng ổn định là 18,0 (± 2,0)L. Sự liên kết với protein huyết thanh của cefepim xấp xỉ 20% và không phụ thuộc vào nồng độ của thuốc trong huyết thanh.

Cefepim bài tiết vào sữa người. Một trẻ bú mẹ khoảng 1000 ml sữa mỗi ngày có thể nhận được một lượng cefepim xấp xỉ 0.5 mg mỗi ngày.

Chuyển hóa và thải trừ:

Cefepim được chuyển hóa thành N-methylpyrrolidin (NMP) và chất này nhanh chóng chuyển thành N-oxid (NMP-N-oxid). Lượng cefepim không đổi được tìm thấy trong nước tiểu khoảng 85% liều dùng. Dưới 1% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng NMP, 6,8% dưới dạng NMP-N-oxid và 2,5% dưới dạng epimer của cefepim. Do sự bài tiết qua thận là con đường đào thải chủ yếu, nên cần phải điều chỉnh liều dùng ở những bệnh nhân rối loạn chức năng thận và những bệnh nhân đang lọc máu.

CHỈ ĐỊNH:

Cefepim hydrochlorid được chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn sau do các chủng vi khuẩn nhạy cảm được chỉ ra dưới đây:

NHIỄM KHUẨN ĐƯỜNG HÔ HẤP DƯỚI:

Viêm phổi cộng đồng và bệnh viện gây ra bởi *Staphylococcus aureus* (chủng nhạy cảm với methicillin), *Pseudomonas aeruginosa*, các loài *Klebsiella* (bao gồm *Klebsiella pneumoniae*), các loài Enterobacter, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (bao gồm chủng sản xuất beta-lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* và *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (bao gồm chủng sản xuất beta-lactamase), bao gồm những trường hợp có kèm theo nhiễm khuẩn huyết. Khi *P. aeruginosa*



được phân lập hoặc nghi ngờ, nên kết hợp với aminoglycosid hay fluoroquinolon.

Nhiễm trùng cấp tính của viêm phế quản mạn và viêm phế quản cấp do *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (bao gồm chủng sản xuất beta-lactamase), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (bao gồm chủng sản xuất beta-lactamase).

NHIỄM TRÙNG NIÊU:

Nhiễm trùng đường tiểu biến chứng gây ra bởi *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* và các loài Enterobacter, bao gồm những trường hợp có kèm theo nhiễm khuẩn huyết. Khi *P. aeruginosa* được phân lập hoặc nghi ngờ, nên kết hợp với aminoglycosid hay fluoroquinolon.

Nhiễm trùng đường tiểu không biến chứng do *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, các loài *Klebsiella* và các loài Enterobacter.

NHIỄM TRÙNG DA VÀ CẤU TRÚC DA:

Nhiễm khuẩn nặng ở da và cấu trúc của da do các chủng *Staphylococcus aureus* (chủng nhạy với methicilin) và do các chủng *Streptococcus pyogenes* nhạy cảm với cefepim.

NHIỄM TRÙNG BỤNG:

Nhiễm trùng bụng có biến chứng bao gồm **viêm phúc mạc** và **nhiễm trùng đường mật** gây bởi *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* nhạy cảm: viêm phúc mạc thường do nhiều loại vi khuẩn và có thể là vi sinh vật kỵ khí như là các loài Bacteroid mà kháng cefepim. Khi nghi ngờ vi khuẩn kháng, cefepime nên được kết hợp với một kháng sinh khác có tác dụng kháng những vi khuẩn này, bao gồm những trường hợp có kèm theo nhiễm khuẩn huyết. Ở những bệnh nhân có nguy cơ bị nhiễm trùng hỗn hợp kỵ khí và hiếu khí, trong trường hợp là *Bacteroides fragilis*, điều trị kết hợp với một thuốc trị vi khuẩn kỵ khí nên được khuyến nghị.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG:

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.

Cách dùng:

Tiêm tĩnh mạch chậm 3 - 5 phút hoặc truyền tĩnh mạch. hoặc tiêm bắp sâu và liều lượng cefepim tùy theo mức độ nặng nhẹ từng trường hợp.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng: Cho 50 ml dịch truyền tĩnh mạch (v.d. dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer lactat và dextrose 5%) vào bình thuốc chứa 1 hay 2 g cefepim để có nồng độ thuốc tương ứng là 20 hay 40 mg/ml; nếu pha 100 ml dịch truyền tĩnh mạch vào bình thuốc chứa 1 hay 2 g cefepim thì sẽ có nồng độ tương ứng là 10 hay 20 mg/ml. Một cách khác là pha 1 hay 2 g cefepim (theo nhãn dán trên lọ thuốc) với 10 ml dịch truyền tĩnh mạch để có dung dịch có nồng độ thuốc tương ứng vào khoảng 100 hay 160 mg/ml. Liều thuốc cần dùng sẽ được tính và cho vào dịch truyền tĩnh mạch. Thực hiện việc truyền tĩnh mạch ngắt quãng cefepim trong khoảng xấp xỉ 30 phút.

Tiêm bắp: Muốn pha các dung dịch để tiêm bắp thì cho 2,4 ml dung môi thích hợp (v.d. nước cất pha tiêm, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%, lidocain hydroclorid 0,5 hoặc 1%) vào lọ thuốc có chứa 1 g cefepim để tạo dung dịch có nồng độ thuốc xấp xỉ 280 mg/ml.

Gợi ý liều dùng:

Điều trị nhiễm khuẩn nặng đường niệu có biến chứng (kèm theo viêm bể thận kèm theo), nhiễm



khuẩn nặng ở da và cấu trúc da: người bệnh >12 tuổi, cứ 12 giờ, tiêm tĩnh mạch 2 g, trong 10 ngày.

Điều trị viêm phổi nặng, kể cả có nhiễm khuẩn huyết kèm theo: 2 g/lần, ngày 2 lần cách nhau 12 giờ, dùng trong 7 - 10 ngày.

Liều lượng ở người suy thận: Người bị suy thận (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút), dùng liều ban đầu bằng liều cho người có chức năng thận bình thường. Tính toán liều duy trì theo độ thanh thải creatinin của người bệnh (đo hoặc ước tính). Có thể dùng công thức dưới đây để ước tính độ thanh thải creatinin (Clcr) của người bệnh:

Với nam giới:

$$\text{Clcr (ml/phút)} = \frac{(140 - \text{số tuổi}) \times \text{thể trọng (kg)}}{72 \times \text{creatinin huyết thanh}}$$

Với nữ giới: Clcr (ml/phút) = 0,85 x Clcr nam

(trong đó: Tuổi = năm; cân nặng = kg; creatinin huyết thanh = mg/100 ml).

Clcr 30 - 60 ml/phút: Liều trong 24 giờ như liều thường dùng; Clcr 10 - 30 ml/phút: Liều trong 24 giờ bằng 50% liều thường dùng; Clcr < 10 ml/phút: Liều trong 24 giờ bằng 25% liều thường dùng.

Vì 68% lượng cefepim trong cơ thể mất đi sau 3 giờ lọc máu nên đối với người bệnh đang lọc máu thì sau mỗi lần lọc cần bù đắp lại bằng một liều tương đương với liều ban đầu. Người bệnh đang thẩm tách phúc mạc ngoài trú thì nên cho liều thường dùng cách 48 giờ một lần hơn là cách 12 giờ một lần.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C và tránh ánh sáng.

Các dung dịch thuốc đã pha để tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp giữ được độ ổn định trong vòng 18 - 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng 20°C - 25°C; nếu để ở tủ lạnh 2°C - 8°C thì giữ được ổn định 7 ngày.

Tương kỵ

Nếu dùng đồng thời cefepim với aminoglycosid, ampicilin (ở nồng độ cao hơn 40 mg/ml), metroni-

dazol, vancomycin hoặc aminophilin thì phải truyền riêng rẽ các thuốc trên.

Cefepim tương hợp với các dung dịch hoặc dung môi sau: Dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% hay 10%, dung dịch Ringer lactat, natri lactat M/6.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định CEFEPIME GERDA cho những bệnh nhân có phản ứng quá mẫn cảm tức thì với cefepim hoặc với các kháng sinh nhóm cephalosporin, penicillin hoặc với các kháng sinh betalactam khác.

CẢNH GIÁC và THẬN TRỌNG:

CẢNH GIÁC

Trước khi tiến hành trị liệu với cefepim hydroclorid, nên cẩn thận xác định xem bệnh nhân có phản ứng quá mẫn cảm trước đó với cefepim, các cephalosporin, penicillin hoặc với các thuốc



khác không. Nếu dùng thuốc này cho những bệnh nhân nhạy cảm với penicillin, nên dùng thận trọng bởi vì dị ứng chéo giữa các kháng sinh beta-lactam đã được chứng minh rõ ràng và có thể xảy ra đến 10% trên bệnh nhân có tiền sử dị ứng penicillin. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng với cefepim, nên ngưng thuốc. Phản ứng quá mẫn cảm cấp tính nghiêm trọng có thể cần phải điều trị với epinephrin và các biện pháp cấp cứu khác, kể cả thở oxy, các corticosteroid, truyền dịch tĩnh mạch, tiêm tĩnh mạch các thuốc kháng histamine, các amine tăng áp và mở thông đường thở nếu có chỉ định trên lâm sàng.

Ở những bệnh nhân suy chức năng thận (thanh thải creatinin ≤ 60 ml/phút), nên điều chỉnh liều cefepim cho thích hợp với sự giảm tốc độ đào thải qua thận. Do nồng độ kháng sinh trong huyết thanh kéo dài và tăng cao có thể xảy ra khi dùng liều thông thường trên những bệnh nhân suy thận hoặc có các tình trạng khác có thể làm tổn thương chức năng thận, nên giảm liều duy trì khi dùng cefepim cho những bệnh nhân như thế. Liều dùng tiếp theo nên được xác định dựa vào mức độ suy thận, tính nghiêm trọng của nhiễm trùng, và tính nhạy cảm của các vi khuẩn gây bệnh.

Viêm kết tràng giả mạc đã được báo cáo với gần như tất cả các kháng sinh, kể cả cefepime và có thể giới hạn ở mức nhẹ đến nguy hiểm tính mạng. Vì vậy, cần phải xem xét chẩn đoán bệnh này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh.

Điều trị bằng các kháng sinh làm thay đổi hệ vi khuẩn bình thường ở kết tràng và có thể cho phép sự tăng trưởng quá mức của *Clostridium difficile*. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng độc tố do *Clostridium difficile* là nguyên nhân hàng đầu gây viêm kết tràng do dùng kháng sinh.

Sau khi chẩn đoán viêm kết tràng giả mạc đã được xác lập, nên tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp. Các trường hợp viêm kết tràng giả mạc nhẹ thường đáp ứng với việc ngưng thuốc. Các trường hợp từ trung bình đến nặng, nên điều trị bằng cách bổ sung protein, nước và các chất điện giải, và điều trị bằng một kháng sinh có hiệu quả trên lâm sàng đối với viêm kết tràng do *Clostridium difficile*.

THẬN TRỌNG

Kê toa cefepim trong trường hợp chỉ định dự phòng hoặc nhiễm trùng không do vi khuẩn thì không chắc đem lại hiệu quả cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn đề kháng thuốc.

Như các kháng sinh phổ rộng khác, điều trị cefepim lâu dài có thể làm tăng trưởng nhanh các vi khuẩn không nhạy cảm. Cần phải đánh giá lặp lại tình trạng của bệnh nhân. Nếu xảy ra bội nhiễm trong quá trình điều trị, nên dùng biện pháp điều trị thay thế thích hợp.

Nhiều cephalosporin, kể cả cefepim, làm giảm hoạt tính prothrombin. Điều này là yếu tố nguy cơ trên những bệnh nhân suy thận hoặc suy gan, cũng như những bệnh nhân đang điều trị một đợt kháng sinh kéo dài. Nên theo dõi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân có nguy cơ và dùng vitamin K ngoại sinh nếu có chỉ định.

Xét nghiệm Coomb trực tiếp dương tính đã được báo cáo trong thời gian điều trị với cefepim. Trong các xét nghiệm huyết học hoặc xét nghiệm Coomb trên trẻ sơ sinh mà mẹ của chúng dùng các kháng sinh cephalosporin trước khi sinh, nên nhận ra rằng xét nghiệm Coomb dương tính có thể là do thuốc.

Nên cẩn thận khi kê toa cefepim cho những bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm kết tràng.



Sử dụng cho phụ nữ có thai: Chưa có những nghiên cứu thích hợp và kiểm soát tốt khi dùng cefepim cho phụ nữ có thai. Do các nghiên cứu về sự sinh sản trên súc vật không luôn luôn dự đoán đúng các đáp ứng cho người, chỉ nên dùng thuốc này trong thai kỳ nếu thật sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú: Cefepim bài tiết vào sữa người ở nồng độ rất thấp [0,5 mcg/mL]. Thận trọng khi dùng cefepim cho phụ nữ cho con bú.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc: Không có tác động.

TÁC DỤNG PHỤ:

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: ỉa chảy.

Da: Phát ban, đau chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, nhức đầu.

Máu: Tăng bạch cầu ưa acid, giảm bạch cầu hạt, test Coombs trực tiếp dương tính mà không có tan huyết.

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch (nếu tiêm tĩnh mạch).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, bệnh nấm, Candida ở miệng.

Da: Mày đay, ngứa.

Gan: Tăng các enzym gan (phục hồi được).

Thần kinh: Dị cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phù, chóng mặt.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, giãn mạch.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng, viêm đại tràng giả mạc, đau bụng.

Thần kinh: Chuột rút.

Tâm thần: Lú lẫn.

Cơ - xương: Đau khớp.

Niệu dục: Viêm âm đạo.

Mắt: Nhìn mờ.

Tai: ù tai.

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc.

Trường hợp bị viêm đại tràng giả mạc: Ngừng dùng cefepim và thay bằng thuốc kháng sinh thích hợp khác (vancomycin); tránh dùng các thuốc chống tiêu chảy.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Nên theo dõi cẩn thận chức năng thận nếu dùng liều cao aminoglycosid với cefepim do làm tăng khả năng gây độc tính trên thận và độc tính trên tai của các kháng sinh aminoglycosid.

Tính độc hại trên thận đã được báo cáo sau khi dùng đồng thời các cephalosporin khác với các thuốc lợi tiểu mạnh như furosemid.

Tương tác thuốc/ xét nghiệm:



Dùng cefepim có thể cho kết quả dương tính giả khi xét nghiệm tìm glucose trong nước tiểu khi dùng viên Clinitest®. Nên làm xét nghiệm glucose dựa trên các phản ứng enzyme glucose oxidase (như Clinistix® hoặc Tes-Tape®).

SỬ DỤNG QUÁ LIỀU:

Nên theo dõi cẩn thận và điều trị hỗ trợ những bệnh nhân quá liều. Trong trường hợp suy thận, nên lọc máu chứ không thăm phân phức tạp để giúp loại cefepim ra khỏi cơ thể.

Có thể xảy ra quá liều do vô tình nếu dùng liều lớn cho những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Trong các thử nghiệm lâm sàng, quá liều cefepim xảy ra ở một bệnh nhân suy thận (thanh thải creatinin <11 ml/phút) dùng liều 2 g mỗi 24 giờ trong vòng 7 ngày. Bệnh nhân này biểu hiện động kinh, bệnh não và kích thích thần kinh cơ.

BẢO QUẢN: Bảo quản trong bao bì gốc, dưới 30°C, tránh ánh sáng. Để xa tầm tay của trẻ em.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐÓNG GÓI: Hộp gồm 1 lọ thủy tinh chứa bột trắng đến trắng ngà pha tiêm.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Dược Điển Mỹ.

Sản xuất bởi:

LDP LABORATORIOS TORLAN, S.A.

Địa chỉ: Ctra. De Barcelona, 135-B, 08290

CERDANYOLA DEL VALLES (Barcelona)- Spain.

Tel: 936923208 Fax: 936923208



PHÓ CỤC TRƯỞNG ;
Nguyễn Văn Toanh