



Batch:
Main Date
EXP

Cefepime

Powder for solution for injection or infusion
Cefepime Kabi 1 g

1 g
1 g

Cefepime Kabi 1 g
Powder for solution for injection or infusion

Cefepime

For intravenous use

Read the package leaflet before use.

Keep out of the reach and sight of children.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.



10 vials



**FRESENIUS
KABI**

XXXXXXXXXX

1 g

Cefepime Kabi 1 g

Powder for solution
for injection or infusion

Cefepime

Manufactured by:
Bulk Man.: Fresenius Kabi Anti-infectives, S.r.l.
Via san Leonardo 23
45010 Villadose (RO), Italy

FP Man.: Laboratórios Almiró S.A.
Zona Industrial do Lagoado
3465-157 Santiago de Bieleseros, Portugal



Rx Thuốc bán theo đơn

CEFEPIME KABI 1g - Bột pha dung dịch tiêm hoặc truyền

Hộp 10 lọ 1g. Mỗi lọ chứa 1g Cefepime dưới dạng Cefepime dihydrochloride monohydrate.

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng. Số lô SX, NSX, HD xin xem Batch, Man.Date và EXP trên bao bì.

Đã xa tâm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

SDK:

Nhà sản xuất sản phẩm trung gian: Fresenius Kabi Anti-Infectives S.r.l. - Via S. Leonardo 23 - 45010 Villadose (RC), Ý

Nhà sản xuất thành phẩm: Labesfal - Laboratórios Almiro S.A - Zona Industrial do Lagedo, Santiago de Besterios,

3465-157, Bồ Đào Nha

Xuất xứ: Bồ Đào Nha

DNKK:

1g

Cefepime Kabi 1g

Powder for solution for injection or infusion

Cefepime

Each vial contains 1 g of cefepime (as cefepime dihydrochloride monohydrate).

Excipients: L-arginine

10 vials



**FRESENIUS
KABI**

1g

Cefepime Kabi 1 g

Powder for solution
for injection or infusion

Cefepime



0 600000 000000

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 19/9/2017

45/98

Ph2



XXXXXXXXXX

Batch:

EXP:

1 g

Cefepime Kabi

1 g

Powder for
injection or infusion

Cefepime



**FRESENIUS
KABI**

Cefepime 1 g (as cefepime
dihydrochloride monohydrate)
Intravenous use

Manufactured by:
Bulk Man.:

Fresenius Kabi Anti-Infectives, S.r.l.
Via san Leonardo 23
45010 Villadose (RO), Italy

FP Man.:

Labesfal - Laboratorios Almira S.A.
Zona Industrial do Lagado
3465-157 Santiago de Besteiros, Portugal

Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

CEFEPIME KABI 1g



THÀNH PHẦN:

Mỗi lọ chứa: 1189,2 mg cefepim dihydroclorid monohydrat tương đương với 1g cefepim khan.

Tá dược: L-Arginin.

DẠNG BẢO CHẾ

Bột pha dung dịch tiêm hoặc truyền.

Lọ chứa bột trắng hoặc vàng nhạt.

pH của dung dịch đã pha là 4,0 – 6,0.

ĐÓNG GÓI

Hộp 10 lọ.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Cefepim được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn nặng

Ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

- Viêm phổi bệnh viện.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng.
- Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng.
- Viêm phúc mạc kết hợp với lọc máu ở bệnh nhân CAPD.

Cefepim có thể được dùng điều trị cho bệnh nhân giảm bạch cầu có sốt nghi ngờ do nhiễm vi khuẩn.

Với trẻ từ 2 tháng đến 12 tuổi và người có thể trọng ≤ 40 kg

- Viêm phổi bệnh viện
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng

Cefepime Kabi có thể được dùng điều trị cho bệnh nhân giảm bạch cầu có sốt nghi ngờ do nhiễm vi khuẩn.

Nên dùng phối hợp cefepim với các thuốc kháng sinh khác khi có nguy cơ chủng vi khuẩn gây bệnh nằm ngoài hoạt phổ của cefepim.

Cần chú ý xem xét, tuân thủ các văn bản hướng dẫn chính thống về sử dụng thuốc kháng sinh.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Hướng dẫn pha thuốc

Để tiêm trực tiếp tĩnh mạch, hòa cefepim với nước cất pha tiêm, dung dịch tiêm truyền glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%, với thể tích như trong bảng “Pha dung dịch cefepim” dưới đây.

Để truyền tĩnh mạch, pha dung dịch 1 g hoặc 2 g cefepim dùng cho tiêm trực tiếp tĩnh mạch như đã hướng dẫn ở trên, sau đó thêm 1 lượng cần thiết dung dịch này vào 1 chai chứa 1 trong các loại dịch truyền tĩnh mạch tương hợp.

Pha dung dịch cefepim

Liều và đường dùng	Thể tích dung môi pha loãng thêm vào (ml)	Thể tích có trong lọ (gần đúng) (ml)	Nồng độ cefepim (gần đúng) (mg/ml)
Tiêm tĩnh mạch			
Lọ 1 g	10	11,4	90
Lọ 2 g	10	12,8	160

Liều lượng

Cefepime Kabi sau khi pha được dùng qua đường tĩnh mạch.

Liều lượng phụ thuộc vào mức độ nặng nhẹ của bệnh, sự nhạy cảm của vi khuẩn, vị trí và loại nhiễm khuẩn, tuổi và chức năng thận của người bệnh.

Người lớn và trẻ vị thành niên (> 12 tuổi) cân nặng > 40 kg

Dưới đây là thang liều khuyến cáo dùng cho Người lớn và trẻ vị thành niên (> 12 tuổi) cân nặng > 40 kg có chức năng thận bình thường

Mức độ nhiễm khuẩn	Liều và đường dùng	Khoảng cách giữa các liều
Nhiễm khuẩn nặng bao gồm: - Viêm phổi bệnh viện - Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng - Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng	2 g IV	12 giờ
- Viêm màng bụng kèm theo lọc máu ở bệnh nhân CAPD	Xem phần “Bệnh nhân suy thận”	
Nhiễm khuẩn rất nặng có nguy cơ tử vong, bao gồm: - Sốt do nhiễm khuẩn ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính	2 g IV	8 giờ

Thời gian điều trị thông thường là từ 7 đến 10 ngày. Tuy nhiên với nhiễm khuẩn nặng có thể cần thời gian điều trị kéo dài hơn. Thực tế điều trị sốt cho bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, thời gian điều trị thường là 7 ngày hoặc cho đến khi khỏi giảm bạch cầu.

Người lớn và trẻ em (từ 2 tháng đến 12 tuổi và/hoặc cân nặng ≤ 40 kg, có chức năng thận bình thường)

Liều khuyến cáo thông thường:

Trẻ dưới 2 tháng tuổi

Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng Cefepim cho trẻ dưới 2 tháng tuổi.

Trẻ trên 2 tháng cho tới 12 tuổi cân nặng < 40 kg:

- Viêm phổi bệnh viện, nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: 50 mg/kg mỗi 12 giờ trong 10 ngày.

Nếu nhiễm khuẩn nặng hơn có thể dùng liều trên sau mỗi 8 giờ.

- Điều trị sốt cho bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính: 50 mg/kg mỗi 8 giờ trong 7-10 ngày

Trẻ em cân nặng > 40 kg

Có thể dùng liều cho người lớn.

Với bệnh nhân hơn 12 tuổi cân nặng ≤ 40 kg dùng liều cho trẻ có cân nặng ≤ 40 kg. Liều dùng cho trẻ em không được quá liều tối đa khuyến cáo cho người lớn (2 g mỗi 8 giờ).

Bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân bị suy thận, cần điều chỉnh liều phù hợp với mức độ giảm thải trừ qua thận. Liều cefepim ban đầu khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa cũng giống liều dùng cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Liều duy trì ở người lớn và trẻ vị thành niên (> 12 tuổi) suy thận được đưa ra trong bảng dưới đây.

Nếu chỉ có số liệu creatinin, có thể dùng công thức sau (phương trình Cockcroft-Gault) để ước lượng hệ số thanh thải creatinin. Lượng creatinin huyết thanh phải thể hiện tình trạng ổn định của chức năng thận:

Nam giới:

$$\text{Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút)} = \frac{\text{Cân nặng (kg)} \times (140 - \text{tuổi})}{72 \times \text{creatinin huyết thanh (mg/ml)}}$$

Nữ giới: 0,85 x giá trị tính được cho nam giới theo công thức trên

Thang liều duy trì cho người lớn và trẻ vị thành niên (> 12 tuổi) bị suy thận

Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều duy trì khuyến cáo dựa trên mức độ nhiễm khuẩn (+ khoảng cách giữa các liều)	
	Nhiễm khuẩn rất nặng có nguy cơ tử vong, bao gồm: - Con sốt do nhiễm khuẩn ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính	Nhiễm khuẩn nặng bao gồm: - Viêm phổi bệnh viện - Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng - Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến
> 50	(Liều thông thường, không cần điều chỉnh)	
	2 g mỗi 8 giờ	2 g mỗi 12 giờ
30 – 50	2 g mỗi 12 giờ	2 g mỗi 24 giờ
11 – 29	2 g mỗi 24 giờ	1 g mỗi 24 giờ
≤ 10	1 g mỗi 24 giờ	500 mg mỗi 24 giờ
Lọc máu*	500 mg mỗi 24 giờ	500 mg mỗi 24 giờ

* Mô hình dược động học cho thấy cần giảm liều ở những bệnh nhân này. Với những bệnh nhân dùng cefepim trong thời gian lọc máu, liều dùng như sau: 1 liều nạp ban đầu 1 g cefepim cho ngày đầu tiên, tiếp theo là các liều 500 mg/ngày. Trong ngày lọc máu, cần dùng cefepim sau khi đã lọc máu xong. Nếu có thể, cho dùng cefepim mỗi ngày ở cùng thời điểm.

Bệnh nhân lọc máu

Với bệnh nhân lọc máu xem bảng ở trên.

Ở bệnh nhân lọc máu, khoảng 68% tổng lượng cefepim có trong cơ thể lúc bắt đầu lọc sẽ bị thải trừ sau 3 giờ lọc.

Ở bệnh nhân lọc máu màng bụng cấp cứu liên tục (CAPD), có thể dùng liều cefepim tương tự như liều khuyến cáo cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường với khoảng cách giữa các lần dùng thuốc là 48 giờ.

Trẻ sơ sinh và trẻ em ≤ 12 tuổi cân nặng ≤ 40 kg bị thay đổi chức năng thận

Vì đường thải trừ cefepim chủ yếu ở trẻ em là qua thận, cần điều chỉnh liều cefepim cho phù hợp với bệnh nhân dưới 12 tuổi bị thay đổi chức năng thận.

Không có dữ liệu lâm sàng cho nhóm bệnh nhân này, tuy nhiên vì dược động học của cefepim ở trẻ em và người lớn là như nhau, nên thang thay đổi liều khuyến cáo cho người lớn cũng được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em.

1 liều 50 mg/kg thể trọng cho bệnh nhân từ 2 tháng đến 12 tuổi và liều 30 mg/kg cho trẻ sơ sinh 1 đến 2 tháng tuổi tương đương với liều 2 g ở người lớn. Khoảng thời gian giữa các lần dùng và/hoặc sự giảm liều cũng áp dụng theo bảng ở trên.

Nếu chỉ có nồng độ creatinin trong máu, có thể tính hệ số thanh thải creatinin theo 1 trong 2 cách sau:

$$\text{Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút/1,73m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{chiều cao (cm)}}{\text{Creatinin huyết thanh (mg/dl)}}$$

Hoặc

$$\text{Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút/1,73m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{chiều cao (cm)} - 3,6}{\text{Creatinin huyết thanh (mg/dl)}}$$

Bệnh nhân thay đổi chức năng gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân bị thay đổi chức năng gan.

Sử dụng cho người cao tuổi

Vì nguy cơ giảm chức năng thận tăng ở người cao tuổi nên cần thận trọng khi chọn liều và phải kiểm tra chức năng thận của bệnh nhân. Cần điều chỉnh liều nếu như chức năng thận bị giảm.

CÁCH DÙNG

Đường dùng:

Sau khi pha, Cefepim có thể được tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong khoảng 3-5 phút hoặc tiêm vào ống dịch truyền nếu bệnh nhân đang được truyền tĩnh mạch 1 dịch truyền tương thích, hoặc truyền tĩnh mạch trong vòng 30 phút.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với cefepim, với bất cứ cephalosporin nào hoặc với bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

Bệnh nhân có tiền sử phản ứng mẫn cảm nặng (ví dụ như phản ứng phản vệ) với bất cứ loại kháng sinh betalactam nào khác (ví dụ như penicillin, monobactam hay carbapenem).

THẬN TRỌNG VÀ CHÚ Ý KHI SỬ DỤNG

Do hoạt phổ của cefepim tương đối hạn chế nên không phù hợp để điều trị một số loại bệnh nhiễm khuẩn trừ khi các bệnh khuẩn đã được xác định là nhạy cảm hoặc chúng có khả năng gây bệnh nhất còn nhạy cảm với cefepim.

Giống như với tất cả các kháng sinh beta-lactam khác, đã thấy có các phản ứng miễn cảm nặng, đôi khi chết người với cefepim.

Trước khi bắt đầu điều trị với cefepim, cần điều tra cẩn thận về tiền sử phản ứng miễn cảm của bệnh nhân với cefepim, beta-lactam hoặc với bất cứ thuốc nào khác. Có 10% xảy ra miễn cảm chéo giữa penicillin và cephalosporin.

Cần thận trọng khi sử dụng cefepim cho bệnh nhân có tiền sử hen hoặc có triệu chứng dị ứng. Cần theo dõi cẩn thận bệnh nhân trong lần đầu tiên dùng thuốc.

Nếu đã xảy ra phản ứng dị ứng nặng thì cần dùng thuốc ngay. Phản ứng dị ứng nặng có thể được điều trị bằng epinephrine (adrenalin), hydrocortison, kháng histamin và các biện pháp cấp cứu khác. Các phản ứng miễn cảm có thể nặng và đôi khi gây tử vong.

Đã ghi nhận có viêm đại tràng giả mạc do kháng sinh với tất cả các kháng sinh, bao gồm cả cefepim. Vì vậy, việc chẩn đoán bệnh này ở bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng cefepim là rất quan trọng. Cần dùng cefepim và sử dụng các thuốc điều trị đặc hiệu phù hợp với mức độ bệnh.

Không có bằng chứng về việc sử dụng cefepim gây độc cho thận. Tuy nhiên, cần giảm liều dùng cho bệnh nhân suy thận.

Cefepim được thải trừ qua thận; vì vậy cần giảm liều tùy theo mức độ suy thận. Đã ghi nhận có di chứng thần kinh khi không giảm liều cho bệnh nhân suy thận. Nói chung, triệu chứng độc thần kinh sẽ mất sau khi dùng điều trị bằng cefepim và/hoặc sau lọc máu; tuy nhiên, đã xảy ra một số trường hợp tử vong.

Giống như các kháng sinh phổ rộng khác, dùng cefepim kéo dài có thể gây phát triển quá mức các loài kháng thuốc (ví dụ Enterococci, nấm) có thể dẫn tới phải ngừng thuốc hoặc phải điều trị hỗ trợ. Nếu cần, phải đánh giá lại tình trạng bệnh nhân.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ THỜI KỲ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không có đủ tài liệu về việc dùng cefepim cho phụ nữ có thai.

Nghiên cứu trên động vật không thấy có tác dụng có hại trực tiếp hay gián tiếp đến sự mang thai, sự phát triển của phôi/bào thai, quá trình sinh hoặc phát triển sau khi sinh.

Để phòng ngừa, nên tránh dùng cefepim cho phụ nữ đang mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cefepim được tiết vào sữa người với hàm lượng rất nhỏ. Ở liều điều trị, cefepim được dự đoán là không ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ. Có thể dùng cefepim cho phụ nữ đang trong thời gian cho con bú nhưng phải theo dõi chặt trẻ bú mẹ.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của việc sử dụng cefepim tới khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác với các xét nghiệm chẩn đoán

Dương tính giả với nghiệm pháp Coomb, không có bằng chứng tan huyết đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng cefepim 2 lần trong ngày (12,3% số bệnh nhân).

Có thể quan sát thấy có sự gây nhiễu nhẹ đến thuốc thử có đồng (Cu).

Nếu có dương tính giả khi xét nghiệm đường trong nước tiểu, nên sử dụng phương pháp xác định glucose-oxydase.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

- Cần theo dõi chức năng thận nếu dùng cefepim cùng với các thuốc có khả năng gây độc cho thận, như các aminoglycosid và các thuốc lợi tiểu mạnh.
- Các cephalosporin có thể tăng cường hoạt tính của các chất chống đông coumarin.
- Điều trị phối hợp với các kháng sinh kìm khuẩn có thể ảnh hưởng đến tác dụng của kháng sinh beta-lactam.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn sau đây được ghi lại trong thực nghiệm lâm sàng với các tần số sau:

Rất hay gặp ($\geq 1/10$)

Hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)

Không hay gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)

Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$)

Rất hiếm gặp ($< 1/10000$)

Không rõ (không thể ước lượng được từ các dữ liệu có sẵn).

Tần số xuất hiện tác dụng không mong muốn				
Hệ thống cơ quan	Thường gặp	Không hay gặp	Hiếm gặp	Không rõ
Nhiễm khuẩn và thâm nhiễm		Viêm âm đạo		
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Thiếu máu, tăng bạch cầu ưa eosin	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hoặc bạch cầu trung tính thoáng qua	Mất bạch cầu hạt	Thiếu máu bất sản hoạt tán huyết, xuất huyết
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Phản ứng quá mẫn (phát ban)	Phản ứng dị ứng (ngứa, nổi mẩn)	Phản vệ	
Rối loạn hệ thần kinh		Đau đầu	Dị cảm, nhảm lẫn, chóng mặt, co giật, mất cảm giác ngon miệng	Bệnh não, co giật và rung giật cơ
Rối loạn mắt			Loạn thị	
Rối loạn tai và ốc tai			Ù tai	
Rối loạn mạch			Hạ áp, giãn mạch	

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và tiêu hóa	Tiêu chảy	Buồn nôn, nôn, nhiễm candida miệng, viêm đại tràng, viêm đại tràng giả mạc	Đau bụng, táo bón, loét miệng	
Rối loạn hệ da và mô dưới da			Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, ban da đa dạng, phù	
Rối loạn hệ cơ xương khớp và mô liên kết			Đau khớp	
Rối loạn thận và đường tiết niệu				Nhiễm độc thận, suy thận ¹
Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm	Viêm tĩnh mạch và viêm tắc tĩnh mạch	Sốt, viêm ²		
Xét nghiệm cận lâm sàng	Kéo dài thời gian prothrombin, kéo dài thời gian cephalin-kaolin, tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin, giảm phosphor huyết	Tăng tạm thời ure và creatinin huyết tương		

¹ ở bệnh nhân suy thận dùng liều cefepim không phù hợp

² sau khi tiêm tĩnh mạch

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Rủi ro quá liều có thể xảy ra khi dùng liều cao cho bệnh nhân bị suy thận.

Triệu chứng quá liều gồm có bệnh thần kinh (rối loạn nhận thức bao gồm nhầm lẫn, ảo giác, choáng váng, hôn mê), rung giật cơ, co giật và thần kinh cơ dễ bị kích thích.

Xử trí

Trong trường hợp quá liều đáng kể, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, có thể loại cefepim bằng lọc máu (không dùng lọc máu màng bụng).

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

Dược lực học

Nhóm dược lý: cephalosporin thế hệ 4, mã ATC: J01DE01.

Cefepim hydroclorid là bột trắng hoặc vàng nhạt; dung dịch cefepim đã pha có thể có màu khác nhau, từ không màu đến màu hổ phách.

Cơ chế tác dụng:

Cefepim là 1 kháng sinh phổ rộng, có hoạt tính diệt khuẩn *in vitro* trên 1 số lượng lớn vi khuẩn Gram (+) và Gram (-). Cefepim có tác dụng diệt khuẩn do ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn.

Cefepim thẩm nhanh vào tế bào vi khuẩn Gram (-). Nó có ái lực mạnh với protein-gắn-penicillin (PBP), đặc biệt là PBP3 của *Escherichia coli* và *Enterobacter cloacae*, và cả PBP2. Ái lực trung bình với PBP1a và 1b có thể cũng tham gia vào tác dụng diệt khuẩn chung của cefepim.

Cơ chế kháng thuốc:

Cefepim có ái lực thấp với beta-lactamase nhiễm sắc thể mã hóa (chromosomally-encoded beta-lactamases) và rất bền trước sự thủy phân của hầu hết các beta-lactamase.

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

- Giảm ái lực của protein-gắn-penicillin với cefepim
- Sản xuất beta-lactamase có khả năng thủy phân hiệu quả cefepim (ví dụ như một vài beta-lactamase phổ rộng và qua trung gian nhiễm sắc thể.
- Thay đổi protein ở vi khuẩn Gram (-), bơm đẩy các hoạt chất ra khỏi tế bào.

Điểm xác định độ nhạy (breakpoint):

EUCAST breakpoint như sau:

- *Enterobacteriaceae*^A: Nhạy cảm: ≤ 1 mg/l; kháng: > 8 mg/l
- *Pseudomonas spp.*^B: Nhạy cảm: ≤ 8 mg/l; kháng: > 8 mg/l
- *Staphylococcus*: Chú ý^C
- *Streptococcus spp.*: Chú ý^D
- *S. pneumoniae*: Nhạy cảm: ≤ 1 mg/l; kháng: > 2 mg/l
- Các Streptococci khác: Nhạy cảm: $\leq 0,5$ mg/l; kháng: $> 0,5$ mg/l
- *H. influenzae* và *M. catarrhalis*: Nhạy cảm: $\leq 0,25$ mg/l; kháng: $> 0,25$ mg/l
- Các chủng liên quan^E: Nhạy cảm: ≤ 4 mg/l; kháng: > 8 mg/l

^A breakpoint của cephalosporin với *Enterobacteriaceae* sẽ phát hiện sự giảm độ nhạy cảm qua trung gian beta-lactamase quan trọng nhất trong *Enterobacteriaceae*. Thông thường các chủng sản xuất ESBL sẽ được coi là nhạy cảm. Với mục đích kiểm soát sự nhiễm khuẩn, dịch tễ học và theo dõi, các phòng thí nghiệm có thể dùng các phép thử đặc hiệu để rà soát và khẳng định sự sản xuất ra ESBL.

^B điểm nhạy cảm với *Pseudomonas aeruginosa* đã được tăng lên để tránh chia MIC với dạng phân bố hoang dã. Breakpoint tương đương với liều cao, tức là 2 g cefepim x 3.

^C Độ nhạy cảm của streptococci với cephalosporin được suy ra từ độ nhạy với methicillin.

^D Độ nhạy cảm của streptococcus nhóm A, B, C, D và G có thể suy ra từ độ nhạy cảm của chúng với benzylpenicillin.

^E breakpoint của các chủng liên quan chủ yếu được xác định dựa trên dữ liệu Pk/Pd và không phụ thuộc vào phân bố MIC của từng loài riêng biệt. Chúng chỉ được dùng cho các chủng không được đề cập đến trong bảng hoặc trong chú dẫn.

Tỷ lệ kháng thuốc đối với các loài được chọn có thể thay đổi tùy theo vùng địa lý và thời gian, nên các thông tin về kháng thuốc ở địa phương luôn cần thiết, đặc biệt khi điều trị nhiễm khuẩn nặng. Khi thấy việc sử dụng 1 kháng sinh trên ít nhất là 1 vài loại nhiễm khuẩn không hiệu quả thì chuyên gia tư vấn nên khảo sát các thông tin về tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương.

Các chủng thường nhạy cảm

Vi khuẩn hiếu khí, Gram (+)

Staphylococcus aureus (nhạy cảm với methicillin)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Các *Streptococcus* khác (nhóm C, F, G)

Vi khuẩn hiếu khí, Gram (-)

Citrobacter freundii

Citrobacter spp.

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Các chủng có thể gặp khó khăn về vấn đề kháng thuốc

Vi khuẩn hiếu khí, Gram (+)

Pseudomonas aeruginosa

Các chủng đã kháng thuốc

Vi khuẩn hiếu khí, Gram (+)

Enterococcus spp.

Staphylococcus aureus (chủng đã kháng methicillin)

Vi khuẩn hiếu khí, Gram (-)

Stenotrophomonas maltophilia

Vi khuẩn yếm khí

Bacteroides spp.

Clostridium diffivile

Dược động học:

Dược động học của cefepim là tuyến tính trong khoảng liều từ 250 mg đến 2 g (tĩnh mạch) và không đổi trong quá trình điều trị.

Phân bố: Nồng độ trung bình trong huyết tương của cefepim quan sát trên nam giới trưởng thành sau các liều 500mg, 1g và 2 g truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

Nồng độ cefepim trung bình trong huyết tương (mcg/ml)

Liều cefepim	0,5 giờ	1,0 giờ	2,0 giờ	4,0 giờ	8,0 giờ	12,0 giờ
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

So với người bình thường, nồng độ đủ để điều trị được tìm thấy ở các mô và dịch sinh học sau : nước tiểu, mật, dịch gian bào, dịch màng bụng, chất nhầy phế quản, ruột thừa và túi mật. Các nồng độ này được mô tả như trong bảng dưới đây.

Nồng độ trung bình của cefepim trong mô (mcg/ml) và dịch sinh học (mcg/ml)

Mô hoặc dịch	Liều/đường dùng	Lấy mẫu : khoảng thời gian trung bình (giờ)	Nồng độ (mcg/ml)	Nồng độ trong huyết tương (mcg/ml)
Nước tiểu	500 mg IV	0-4*	292	4,9**
	1 g IV	0 – 4*	926	10,5**
	2 g IV	0 – 4*	3120	20,1**
Mật	2 g IV	9,4	17,8	9,2
Dịch màng bụng	2 g IV	4,4	18,3	24,8
Dịch gian bào	2 g IV	1,5	81,4	72,5
Chất nhầy phế quản	2 g IV	4,8	24,1	40,4
Ruột thừa	2 g IV	5,7	5,2	17,8
Túi mật	2 g IV	8,9	11,9	8,5
Dịch não tủy	50 mg/kg/IV	4,0	4,2	16,7
Nước bọt	2 g IV	4,0	7,4	-
Tuyến tiền liệt	2 g IV	1,0	31,5	-

* mẫu nước tiểu được lấy trong khoảng 0 – 4 giờ sau khi dùng thuốc.

** mẫu huyết tương được lấy 4 giờ sau khi tiêm.

Nồng độ trung bình trong huyết tương (PL), nồng độ trong dịch não tủy (CSF) và tỷ số CSF/PL của cefepim*

Mẫu lấy sau thời gian (giờ)	Số bệnh nhân	Nồng độ trong huyết tương (mcg/ml)	Nồng độ trong dịch não tủy (mcg/ml)	Tỷ số CSF/PL
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)

* bệnh nhân ở lứa tuổi từ 3,1 tháng đến 12 tuổi (trung bình 2,6 tuổi)

Bệnh nhân nghi ngờ nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương đã được điều trị bằng 50 mg/kg cefepim qua đường truyền tĩnh mạch trong 5- 20 phút sau mỗi 8 giờ. Ở một số bệnh nhân, mẫu huyết tương và dịch não tủy được lấy sau khoảng ½, 1, 2, 4, 8 giờ sau khi truyền xong trong ngày điều trị thứ 2 và thứ 3.

Phân bố trong mô của cefepim không thay đổi trong quá trình giãn cách các liều 250 mg -2 g. Thể tích phân bố trung bình ổn định ở 18 lít. Cefepim liên kết với protein huyết tương < 16,4% và không phụ thuộc vào nồng độ cefepim trong huyết tương.

Chuyển hóa

Cefepim được chuyển hóa thành dẫn chất N-methylpyrrolidin, sau đó nhanh chóng chuyển thành N-oxid. Khoảng 85% liều dùng cefepim được tìm thấy ở dạng không đổi qua đường tiết niệu; dưới 1% được tìm thấy dưới dạng chuyển hóa N-methylpyrrolidin, 6,8% dưới dạng N-oxid và 2,5% dưới dạng epimer của cefepim.

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình của cefepim vào khoảng 2 giờ và không thay đổi theo liều sử dụng (250 mg đến 2 g). Không thấy có sự tích lũy ở người khỏe mạnh dùng liều tới 2 g mỗi 8 giờ qua đường tĩnh mạch trong 9 ngày. Thanh thải tổng số trung bình là 120 ml/phút.

Thanh thải thận trung bình là 110 ml/phút. Sự thải trừ gần như chỉ xảy ra theo cơ chế thận, chủ yếu là lọc qua cầu thận.

Người già:

Trong 1 nghiên cứu lâm sàng, hơn 6400 người lớn đã được điều trị bằng cefepim, 35% từ 65 tuổi trở lên, trong đó 16% là từ 75 tuổi trở lên. Trong nghiên cứu này, người già được dùng liều thông thường cho người lớn và cho thấy đạt hiệu quả điều trị và độ an toàn giống như ở bệnh nhân ít tuổi hơn, ngoại trừ khi họ bị suy thận. Người tình nguyện từ 65 tuổi trở lên được tiêm tĩnh mạch 1 liều đơn 1 g cefepim có AUC cao hơn và giá trị thanh thải thận thấp hơn so với ở người khỏe mạnh trẻ hơn. Nên điều chỉnh liều với người bị suy thận.

Suy giảm chức năng gan

Dược động học của cefepim không thay đổi ở người suy giảm chức năng gan dùng liều đơn 1 g. Như vậy không cần thay đổi liều cefepim, ngoại trừ ở người còn bị cả suy giảm chức năng thận.

Dược động học của cefepim không thay đổi ở mức đáng kể trên lâm sàng ở người bị bệnh phổi nhày nhớt.

Suy giảm chức năng thận

Nghiên cứu trên người suy thận ở các mức độ khác nhau cho thấy thời gian bán thải kéo dài đáng kể. Có tương quan tuyến tính giữa hệ số thanh thải riêng phần và hệ số thanh thải creatinin ở người suy thận.

Thời gian bán thải trung bình ở bệnh nhân lọc máu là 13 giờ (lọc máu) và 19 giờ với bệnh nhân lọc máu màng bụng cấp cứu liên tục.

Trẻ em

Dược động học khi dùng cefepim liều đơn và dùng liều lặp lại đã được nghiên cứu trên bệnh nhân từ 2 tháng đến 16 tuổi với liều điều trị là 50 mg/kg, truyền tĩnh mạch. Các liều lặp lại được truyền cách nhau 8 hoặc 12 giờ trong suốt ít nhất là 48 giờ.

Nồng độ trung bình cefepim trong huyết tương sau liều đầu tiên cũng giống như ở trạng thái ổn định, và có tích lũy nhẹ với các liều tiếp theo.

Giá trị của các thông số dược động học khác ở trẻ sơ sinh và trẻ em, xác định cho cả sau khi dùng liều đầu tiên và ở trạng thái ổn định, là không thay đổi, không phụ thuộc vào chế độ dùng thuốc (sau mỗi 12 giờ hay sau mỗi 8 giờ). Các giá trị dược động học không khác nhau, cả trong số các bệnh nhân ở các lứa tuổi khác nhau, và giữa 2 giới (nam và nữ).

Sau khi tiêm 1 liều đơn, độ thanh thải trung bình toàn cơ thể là 3,3ml/phút/kg và thể tích phân bố là 0,3 l/kg. Thời gian bán thải tổng số là 1,7 giờ. Tỷ lệ cefepim được tìm thấy dạng không đổi trong nước tiểu là 60,4% liều đã dùng và thanh thải thận là đường chủ yếu thải trừ với giá trị trung bình là 2,0 ml/phút/kg.

Nồng độ cefepim trong dịch não tủy so với nồng độ trong huyết tương được đưa ra trong bảng phía trên “nồng độ trung bình cefepim trong huyết tương(PL), nồng độ trong dịch não tủy (CSF) và tỉ số CSF/PL”

TƯƠNG Kỵ

Giống như hầu hết các kháng sinh beta-lactam, dung dịch cefepim không thể phối hợp với metronidazol hay netilmicin sunfat do có tương kỵ về hóa học và vật lý. Tuy nhiên, nếu được chỉ định điều trị đồng thời, mỗi kháng sinh này cần phải được truyền/tiêm riêng biệt.

Chú ý:

Dung dịch cefepim không tương thích với aminophyllin.

Trước mỗi lần sử dụng, cần kiểm tra để đảm bảo rằng dung dịch tiêm truyền không có vật thể lạ.

Dung dịch có thể chuyển màu khi bảo quản (từ không màu đến màu vàng hồ phách) nhưng không ảnh hưởng đến hoạt lực của chế phẩm.

Tương hợp

Cefepim tương hợp với các dung dịch và dung môi pha loãng sau: natri ~~chlorid~~ 0,9% (có và không có 5% glucose), glucose 10%, dung dịch Ringer (có hoặc không có 5% glucose), natri lactat M/6.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Dung dịch đã hòa tan/pha loãng

Dung dịch cefepim đã pha phải được sử dụng ngay.

Dung dịch đã pha ổn định trong 2 giờ ở 25°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

NHÀ SẢN XUẤT

Sản xuất sản phẩm trung gian:

Fresenius Kabi Anti-Infectives S.r.l.

Địa chỉ: Via S. Leonardo 23 - 45010 Villadose (RO), Ý

Sản xuất thành phẩm:

Labesfal –Laboratórios Almiro, S.A

Zona Industrial do Lagedo, Santiago de Besteiros, 3465-157, Bồ Đào Nha



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh