

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc:

Trikadinir 250 DT

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

2. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén phân tán Trikadinir 250 DT chứa:

Thành phần dược chất: Cefdinir 250 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline Cellulose PH112, Lycatab PGS, Croscarmellose Natri, Bột mùi dâu, Sucralose, Talc, Magnesi stearat, Aerosil R200..... vừa đủ 1 viên

3. Dạng bào chế:

Viên nén phân tán.

Viên nén hình trụ dẹt, đường kính 11mm, màu trắng đến vàng nhạt, một mặt viên có gạch phân liều, không sứt cạnh.

4. Chỉ định:

Viên nén phân tán cefdinir được chỉ định điều trị cho những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nhẹ đến vừa gây ra bởi các chủng vi khuẩn nhạy cảm trong các điều kiện được liệt kê sau đây:

Người lớn và thanh thiếu niên:

Viêm phổi cộng đồng có nguyên nhân bởi *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng tạo beta - lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm các chủng tạo beta - lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ những chủng nhạy cảm với penicillin) và *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng tạo beta - lactamase).

Đợt cấp tính của viêm phế quản mạn tính có nguyên nhân bởi *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng tạo beta - lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm các chủng tạo beta - lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ những chủng nhạy cảm với penicillin) và *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng tạo beta - lactamase).

Viêm xoang cấp tính có nguyên nhân bởi *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng tạo beta - lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm các chủng tạo beta - lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ những chủng nhạy cảm với penicillin) và *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng tạo beta - lactamase).

Viêm họng/viêm amidan có nguyên nhân bởi *Streptococcus pyogenes*.

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

Bệnh nhi:

Viêm tai giữa cấp tính có nguyên nhân bởi *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng tạo beta - lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ những chủng nhạy cảm với penicillin) và *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng tạo beta - lactamase).

Viêm họng/viêm amidan có nguyên nhân bởi *Streptococcus pyogenes*.

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

5. Cách dùng, liều dùng:

Liều dùng:

Liều khuyến cáo và thời gian điều trị nhiễm khuẩn ở các bệnh nhi được miêu tả trong bảng dưới; tổng liều hàng ngày cho tất cả các nhiễm khuẩn là 14 mg/kg, liều lớn nhất là 600mg mỗi ngày. Uống 1 liều/ngày hoặc 2 liều/ngày trong 10 ngày đều cho hiệu quả như nhau.

Dùng 1 liều/ngày chưa được nghiên cứu ở bệnh nhiễm khuẩn da, do đó thuốc viên nén phân tán cefdinir nên được sử dụng 2 lần/ngày đối với bệnh nhiễm khuẩn da. Viên nén phân tán cefdinir được sử dụng không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Trẻ em (từ 6 tháng tuổi đến 12 tuổi)		
Loại nhiễm trùng	Liều dùng	Thời gian điều trị
Viêm tai giữa cấp	7 mg/kg mỗi 12h hoặc 14 mg/kg mỗi 24h	5 - 10 ngày 10 ngày
Viêm xoang hàm trên cấp tính	7 mg/kg mỗi 12h hoặc 14 mg/kg mỗi 24h	10 ngày 10 ngày
Viêm họng/viêm amidan	7 mg/kg mỗi 12h hoặc 14 mg/kg mỗi 24h	5 - 10 ngày 10 ngày
Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da không biến chứng	7 mg/kg mỗi 12h	10 ngày

Khối lượng	Cefdinir 250mg/viên	Cefdinir 125mg/5ml (lọ)	Cefdinir 250mg/5ml (lọ)
9 kg	-	2,5 ml/12h hoặc 5 ml/24h	-
18 kg	1 viên/ngày	5 ml/12h hoặc 10 ml/24h	2,5 ml/12h hoặc 5 ml/24h
27 kg	375 mg/ngày, chia làm 1 - 2 lần/ngày	7,5 ml/12h hoặc 15 ml/24h	3,75 ml/12h hoặc 7,5 ml/24h
36 kg	2 viên/ngày, chia làm 1 - 2 lần/ngày	10 ml/12h hoặc 20 ml/24h	5 ml/12h hoặc 10 ml/24h
≥ 43 kg ⁽¹⁾	600 mg/ngày, chia làm 1 - 2 lần/ ngày	12 ml/12h hoặc 24 ml/24h	6 ml/12h hoặc 2 ml/24h

(*) Trẻ em có khối lượng ≥ 43 kg được khuyến cáo dùng liều tối đa 600 mg/ngày
Bệnh nhân suy thận: Với người lớn có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút, liều cefdinir là 300mg mỗi lần/ngày.

Độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) rất khó có thể xác định đối với bệnh nhân ngoại trú. Tuy nhiên, công thức sau đây có thể sử dụng để ước tính Cl_{cr} ở người lớn. Để có kết quả chính xác, nồng độ creatinin trong huyết thanh nên được xác định khi chức năng thận ổn định.

Nam: $Cl_{cr} = (\text{khối lượng}) (140 \text{ tuổi}) / (72 (\text{nồng độ creatinin huyết thanh}))$.

Nữ: $Cl_{cr} = 0,85 \times (\text{giá trị } Cl_{cr} \text{ của nam})$.

Trong đó: Cl_{cr} : ml/phút, tuổi: năm, khối lượng: kg, nồng độ creatinin huyết thanh: mg/dl.

Công thức sau đây để xác định Cl_{cr} ở trẻ em:

$Cl_{cr} = K \times (\text{chiều cao}) / \text{nồng độ creatinin huyết thanh}$.

Trong đó: $K = 0,55$ đối với trẻ em trên 1 tuổi và $0,45$ đối với trẻ sơ sinh (nhỏ hơn 1 tuổi), Cl_{cr} : ml/min/1,73 m², chiều cao: cm, nồng độ creatinin huyết thanh: mg/dl.

Với bệnh nhi có thanh thải creatinin < 30 ml/phút/1,73m², liều cefdinir là 7mg/kg - 1 lần/ngày (tối đa 300mg).

Bệnh nhân thẩm tách máu: Do thẩm tách máu làm thải trừ cefdinir từ cơ thể, đối với bệnh nhân thẩm tách mãn tính thì liều khởi đầu được khuyến cáo là 300 mg hoặc 7 mg/kg mỗi ngày. Vào cuối mỗi đợt thẩm tách máu, sử dụng thêm một liều 300 mg hoặc 7 mg/kg. Liều cho các ngày tiếp theo là 300 mg hoặc 7 mg/kg.

Cách dùng:

Hòa viên thuốc vào nửa cốc nước, khuấy đều trước khi uống hoặc đặt viên thuốc vào miệng sau đó nuốt với nửa cốc nước.

6. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với cefdinir hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân dị ứng với các kháng sinh cephalosporin.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Trước khi điều trị với cefdinir, cần xác định liệu bệnh nhân đã có tiền sử dị ứng với cefdinir, các cephalosporins khác, các penicillin hoặc các thuốc khác. Nếu bệnh nhân nhạy cảm với cefdinir thì bệnh nhân cần được cảnh báo và sử dụng thận trọng các kháng sinh nhóm beta - lactam. Nếu phản ứng dị ứng với cefdinir xảy ra, thuốc nên được ngưng sử dụng. Các phản ứng dị ứng cấp nghiêm trọng có thể điều trị với epinephrin và các biện pháp khẩn cấp bao gồm: thở oxy, truyền tĩnh mạch, truyền thuốc kháng histamin, corticosteroid, thuốc tăng huyết áp và chống tắc nghẽn đường thở.

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

Clostridium difficile tạo ra chất độc A và B góp phần vào sự phát triển tiêu chảy. Các hypertoxin được tạo ra bởi *C. difficile* là nguyên nhân làm tăng tình trạng bệnh và tử vong, nhiễm khuẩn này có thể khó điều trị bằng kháng sinh và có thể điều trị bằng phẫu thuật. CDAD phải được xem xét ở tất cả các bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng thuốc. CDAD đã được báo cáo xảy ra hơn hai tháng sau khi bệnh nhân dùng thuốc.

Nếu CDAD bị nghi ngờ hoặc xác định, việc sử dụng kháng sinh không dùng để điều trị *C. difficile* có thể cần dừng lại. Theo dõi nước và điện giải, bổ sung thêm protein, kháng sinh điều trị *C. difficile* và phẫu thuật nên được tiến hành theo chỉ dẫn lâm sàng.

Việc sử dụng cefdinir khi không có bằng chứng, nghi ngờ nhiễm khuẩn hoặc chỉ định dự phòng sẽ không đem lại lợi ích cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển kháng kháng sinh.

Giống như các kháng sinh phổ rộng khác, điều trị kéo dài có thể dẫn đến xuất hiện và làm tăng nguy cơ vi khuẩn kháng thuốc. Theo dõi bệnh nhân là cần thiết. Nếu có nhiễm khuẩn xảy ra trong quá trình điều trị, nên điều trị thay thế một cách thích hợp.

Cần sử dụng thận trọng với những bệnh nhân bị viêm đại tràng.

Ở những bệnh nhân suy thận thoáng qua hoặc kéo dài ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút), giảm liều hàng ngày của cefdinir do nồng độ thuốc có thể cao và kéo dài khi sử dụng thuốc theo liều khuyến cáo bình thường.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ mang thai:

Cefdinir không gây quái thai trên chuột với liều đường uống lên tới 1000 mg/kg/ngày (gấp 70 lần trên người theo liều mg/kg/ngày, 11 lần so với liều mg/m²/ngày) hoặc trên thỏ với liều đường uống lên tới 10 mg/kg/ngày (gấp 0,7 lần trên người theo liều mg/kg/ngày, 0,23 lần so với liều mg/m²/ngày). Độc tính trên bà mẹ (giảm cân) đã được quan sát thấy trên thỏ mẹ với liều dung nạp tối đa 10mg/kg/ngày mà không có tác dụng phụ trên con. Giảm cân xảy ra ở bào thai chuột khi dùng liều ≥ 100 mg/kg/ngày và chuột con ≥ 32 mg/kg/ngày. Không có tác động nào được quan sát thấy trên sự sinh sản của mẹ hoặc sự sống, phát triển, hành vi, chức năng sinh sản của con.

Tuy nhiên, không có những nghiên cứu đầy đủ trên người, chỉ nên sử dụng thuốc này trong thời kỳ mang thai nếu cần thiết.

Phụ nữ cho con bú:

Sau khi dùng liều duy nhất 600mg, cefdinir không được xác định trong sữa mẹ.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có nghiên cứu cụ thể về ảnh hưởng lên khả năng lái máy móc, tàu xe. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được cảnh báo rằng tác dụng không mong muốn như chóng mặt có thể xảy ra.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Antacid: Dùng đồng thời viên nang cefdinir 300 mg với 30 ml dung dịch huyền phù Maalox (antacid) làm giảm C_{max} và AUC khoảng 40%, thời gian đạt C_{max} kéo dài thêm 1h. Nếu phải dùng antacid khi điều trị với cefdinir, thì nên dùng cefdinir trước hay sau khi dùng các thuốc kháng acid khoảng 2 giờ.

Probenecid: Có thể ức chế bài tiết cefdinir qua thận, kết quả làm tăng gấp đôi AUC, tăng 54% nồng độ cefdinir trong huyết tương và tăng 50% thời gian bán thải $t_{1/2}$.

Chế phẩm chứa sắt:

+ Phối hợp cefdinir với thuốc trị liệu có chứa 60 mg sắt ($FeSO_4$) hoặc các vitamin chứa 10 mg sắt làm giảm hấp thu cefdinir lên 80% và 31%. Nếu cần bổ sung sắt khi điều trị với cefdinir, cefdinir nên được dùng ít nhất trước hoặc sau 2 giờ khi bổ sung sắt.

+ Tác động của thực phẩm tăng cường sắt đối với sự hấp thu cefdinir chưa được nghiên cứu.

+ Dùng đồng thời với sữa bột công thức bổ sung sắt không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của cefdinir. Do đó, cefdinir có thể dùng cùng với sữa bột công thức bổ sung sắt.

+ Đã có báo cáo về phân màu đỏ ở bệnh nhân dùng cefdinir với các chế phẩm chứa sắt.

Màu đỏ là do sự hình thành của phức hợp không hấp thu giữa cefdinir hoặc các sản phẩm chuyển hóa của nó với sắt.

Tương tác với các xét nghiệm: Phản ứng dương tính giả với cetron trong nước tiểu có thể xảy ra khi các xét nghiệm sử dụng nitroprussid. Sử dụng cefdinir có thể gây phản ứng dương tính giả với glucose trong nước tiểu khi xét nghiệm sử dụng thuốc thử Clinistest, dung dịch Benedict hoặc dung dịch Fehling. Khuyến cáo các xét nghiệm glucose nên dựa trên phản ứng của enzym glucose oxidase như Clinistix hoặc Tes - Tape.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Trong các thử nghiệm lâm sàng, 2289 bệnh nhân (1783 ở Mỹ và 506 không ở Mỹ) được điều trị với liều khuyến cáo của bột pha hỗn dịch cefdinir (14 mg/kg/ngày). Hầu hết các phản ứng phụ đều nhẹ và tự khỏi, không có người chết hoặc tàn tật vĩnh viễn do cefdinir.

Trong đó, 2% bệnh nhân ngưng dùng thuốc do các tác dụng phụ, chủ yếu do rối loạn đường tiêu hóa, thường là tiêu chảy. 0,2% bệnh nhân ngưng do phát ban liên quan đến cefdinir.

Tác dụng không mong muốn khi sử dụng bột pha hỗn dịch Cefdinir trong thử nghiệm lâm sàng trên 1783 bệnh nhân nhi ở Mỹ (*)		
Tỷ lệ mắc $\geq 1\%$	Tiêu chảy	8%
	Phát ban	3%
	Nôn	1%
0.1% < Tỷ lệ mắc < 1%	Candida da	0.9%
	Đau bụng	0.8%
	Giảm bạch cầu	0.3%
	Candida âm đạo	0.3% nữ
	Viêm âm đạo	0.3% nữ
	Phân bất thường	0.2%
	Khó tiêu	0.2%
	Huyết áp cao	0.2%
	Tăng AST	0.2%
	Ban da	0.2%
	Buồn nôn	0.2%

(*): 977 nam, 806 nữ

- Tác dụng không mong muốn hậu marketing:

Các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc ngoài thị trường: sốc, sốc phản vệ hiếm có trường hợp tử vong, phù mắt và thanh quản, khó thở, phản ứng giống bệnh huyết thanh, viêm kết mạc, viêm miệng, hội chứng Stevens

- Johnson, hội chứng hoại tử thượng bì do nhiễm độc, viêm da tróc vảy, ban đỏ đa dạng, hồng ban, viêm gan cấp, ứ mật, viêm gan virus ác tính, suy gan, vàng da, tăng amylase, viêm ruột cấp, tiêu chảy ra máu, viêm đại tràng xuất huyết, đại tiện máu đen, viêm đại tràng giả mạc, giảm toàn bộ huyết cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, thiếu máu tan máu, suy hô hấp cấp, hen suyễn, viêm phổi do thuốc gây ra, viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin, viêm phổi kẽ tự phát, sốt, suy thận cấp, nguy cơ chảy máu, rối loạn đông máu, hội chứng đông máu rải rác nội mạch, chảy máu dạ dày, loét dạ dày, tắc ruột, mất ý thức, viêm mạch dị ứng, suy tim, tức ngực, nhồi máu cơ tim, tăng huyết áp, vận động không tự chủ, tiêu cơ vân.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Một số cephalosporin có gây ra co giật, đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận mà không giám liều. Nếu co giật liên quan đến điều trị bằng thuốc xảy ra, nên ngừng thuốc. Điều trị chống co giật có thể được sử dụng nếu có chỉ định lâm sàng.

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

12. Quá liều và cách xử trí:

Không có thông tin về quá liều cefdinir ở người. Trong các nghiên cứu độc tính ở loài gặm nhấm, một liều duy nhất 5600 mg/kg đường uống không gây ra tác dụng phụ.

Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều sau khi dùng thuốc kháng sinh β - lactam khác bao gồm buồn nôn, nôn mửa, đau thượng vị, tiêu chảy và co giật.

Xử trí: Thẩm phân tách máu loại bỏ cefdinir khỏi cơ thể. Điều này có ích trong trường hợp có phản ứng quá liều nghiêm trọng, đặc biệt nếu chức năng thận bị tổn hại.

13. Đặc tính dược lực học

- Cơ chế tác dụng: Cefdinir là một kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 3. Tác dụng diệt khuẩn của cefdinir là do ức chế sự tổng hợp vách tế bào của vi khuẩn. Cefdinir bền vững cao với một số enzym β - lactamase, do vậy nhiều chủng vi khuẩn kháng penicillin và một vài cephalosporin có thể vẫn nhạy cảm cefdinir.

- Cơ chế đề kháng: Chủ yếu qua sự thủy phân bởi một số β - lactamase, biến đổi các protein liên kết với penicillin (PBPs) hoặc làm giảm tính thấm vào tế bào của thuốc. Cefdinir bất hoạt đối với hầu hết các chủng *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* kháng penicillin và *Staphylococcus* kháng methicillin. *H. Influenzae* tiết β - lactamase kháng ampicillin thường không nhạy cảm với cefdinir.

- Cefdinir có hoạt tính đối với hầu hết các chủng vi khuẩn Gram(-) và Gram(+), cả *in vitro* và trên điều trị lâm sàng:

+ Vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus aureus* (chỉ những chủng còn nhạy cảm với methicillin), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ những chủng còn nhạy cảm với penicillin), *Streptococcus pyogenes*.

+ Vi khuẩn Gram âm: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

- Cefdinir có nồng độ ức chế tối thiểu *in vitro* (MICs) ở mức 1 μ g/ml đối với các vi sinh vật sau. Tuy nhiên, sự an toàn và hiệu quả của cefdinir trong điều trị lâm sàng chưa được thiết lập trong các thử nghiệm lâm sàng đầy đủ và được kiểm soát tốt:

+ Vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus epidermidis* (chỉ chủng còn nhạy cảm với methicillin) *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*

+ Vi khuẩn Gram âm: *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

14. Đặc tính dược động học:

- **Hấp thu:** Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 2 - 4 giờ sau khi dùng viên nang hoặc bột pha hỗn dịch. Sinh khả dụng ước tính là 21% sau khi uống 1 liều 300mg, và 16% sau khi uống 1 liều 600mg. Sinh khả dụng tuyệt đối của cefdinir bột pha hỗn dịch là 25%. Cefdinir được dùng vào bất kỳ thời điểm nào không phụ thuộc vào bữa ăn.

Nồng độ cefdinir trong huyết tương và các giá trị dược động học sau khi dùng cefdinir liều đơn 7 và 14 mg/kg cefdinir cho trẻ em (từ 6 tháng đến 12 tuổi) được trình bày trong bảng sau:

Giá trị trung bình thông số dược động học của Cefdinir sau khi dùng bột pha hỗn dịch cho trẻ em (Mean $\pm$ SD)

Liều	Cmax (μ g/ml)	tmax (h)	AUC (μ g.h/ml)
7 mg/kg	2,3	2,2	8,31
	(0,65)	(0,6)	(2,5)
14 mg/kg	3,86	1,8	13,4
	(0,62)	(0,4)	(2,64)

- **Phân bố:** Thể tích phân bố trung bình (V_d) của cefdinir ở người trưởng thành là 0,35 l/kg; ở trẻ em (6 tháng đến 12 tuổi) V_d là 0,67 l/kg. Cefdinir gắn với protein huyết tương khoảng 60 - 70% ở cả người lớn và trẻ em, không phụ thuộc nồng độ.

- **Chuyển hóa và thải trừ:** Cefdinir hầu như không bị chuyển hóa. Cefdinir được thải trừ chủ yếu qua thận với thời gian bán thải là 1,7 ($\pm$ 0,6) giờ. Ở những người khỏe mạnh có chức năng thận bình thường, độ thanh thải là 2,0 ml/phút/kg và giảm ở bệnh nhân suy thận. Cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc đang thẩm tách máu.

15. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Hộp 10 vỉ x 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

17. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I - PHARBACO

160 Tôn Đức Thắng - Đống Đa - Hà Nội - Việt Nam.

Sản xuất tại: Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội.

WPBC.SPC22003150-00