

BIFUMAX 750

Thuốc bột pha tiêm

1. Thành phần:

Mỗi lọ thuốc bột chứa:
Cefuroxim (dưới dạng Cefuroxim natri) 750 mg

Mỗi ống dung môi chứa:
Nước cất pha tiêm 8 ml

2. Dạng bào chế: Thuốc bột pha tiêm

3. Dược lực học và dược động học:

3.1 Dược lực học:

- Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 2.

- Mã ATC: J01DC02, S01AA27

- Dược lý và cơ chế tác dụng:

+ Cefuroxim là kháng sinh bán tổng hợp phổ rộng, thuộc nhóm cephalosporin. Có hoạt tính kháng khuẩn do ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn bằng cách gắn vào protein đích thiết yếu (các protein gắn penicillin). Cefuroxim có hoạt tính kháng khuẩn hữu hiệu và rất đặc trưng chống nhiều tác nhân gây bệnh thông thường, kể cả các chủng tiết beta-lactamase hoặc cephalosporinase của cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Cefuroxim đặc biệt rất bền với nhiều enzym beta-lactamase của vi khuẩn Gram âm.

+ Cefuroxim có hoạt tính kháng cầu khuẩn Gram dương và Gram âm ưa khí, kể cả hầu hết các chủng *Staphylococcus* spp., penicillinase, và có hoạt tính kháng vi khuẩn đường ruột Gram âm. Cefuroxim có hoạt lực cao, vì vậy có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) thấp đối với các chủng *Streptococcus* (nhóm A, B, C và G), các chủng *Gonococcus* và *Meningococcus*. Ban đầu, cefuroxim có MIC thấp đối với các chủng *Gonococcus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* và *Klebsiella* spp. tiết beta - lactamase. Nhưng hiện nay, ở Việt Nam nhiều vi khuẩn đã kháng cefuroxim, nên MIC của thuốc đối với các chủng này đã thay đổi. Các chủng *Enterobacter*, *Bacteroides fragilis* và *Proteus indol* dương tính đã giảm độ nhạy cảm với cefuroxim. Các chủng *Clostridium difficile*, *Pseudomonas* spp., *Campylobacter* spp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Legionella* spp. đều không nhạy cảm với cefuroxim. Các chủng *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* kháng methicillin đều kháng cả cefuroxim. *Listeria monocytogenes* và đa số chủng *Enterococcus* cũng kháng cefuroxim.

+ Cơ chế kháng thuốc: Sự đề kháng của vi khuẩn với cefuroxim có thể do một hoặc nhiều cơ chế sau:

++ Thủy phân bởi enzym beta-lactamase. Cefuroxim có thể bị thủy phân nhanh bởi một số enzym lactamase phổ rộng (ESBLs) và bởi enzym được mã hóa trên nhiễm sắc thể của vi khuẩn (Amp-C) mà có thể gây cảm ứng hoặc giải ức chế hằng định trong phần lớn các loài vi khuẩn hiếu khí Gram âm.

++ Giảm ái lực của các protein gắn penicillin đối với cefuroxim.

++ Giảm tính thấm của màng tế bào vi khuẩn, làm giới hạn sự xâm nhập của cefuroxim vào protein gắn kết penicillin trong vi khuẩn Gram âm.

++ Bơm đẩy thuốc ngược dòng.

++ Các vi khuẩn có khả năng đề kháng với các cephalosporin tiêm khác do vậy cũng có khả năng sẽ kháng lại cefuroxim. Tùy thuộc vào cơ chế kháng thuốc, vi khuẩn kháng penicillin có thể biểu hiện giảm độ nhạy cảm hoặc đề kháng với cefuroxim.

3.2 Dược động học:

- Hấp thu:

+ Sau khi tiêm bắp (IM) cefuroxim cho người bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình dao động từ 27 - 35 µg/ml đối với liều 750 mg và từ 33 - 40 µg/ml đối với liều 1000 mg và đạt được trong vòng 30 đến 60 phút sau khi dùng. Sau khi tiêm tĩnh mạch (IV) liều 750 và 1500 mg, nồng độ trong huyết thanh lần lượt là 50 và 100 µg/ml, ở 15 phút.

+ AUC và C_{max} có xu hướng gia tăng tuyến tính với việc tăng liều trong khoảng liều duy nhất 250 - 1000 mg sau khi dùng IM và IV. Không có bằng chứng về sự tích lũy cefuroxim trong huyết thanh của những người bình thường sau khi tiêm tĩnh mạch liều 1500 mg mỗi 8 giờ một lần.

- Phân bố:

+ Liên kết protein là 33 - 50%, tùy thuộc vào cách dùng.

+ Thể tích phân bố trung bình từ 9,3 - 15,8 l/1,73 m² sau khi tiêm IM hoặc IV trong khoảng liều 250 - 1000 mg. Nồng độ cefuroxim cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu đối với các vi khuẩn gây bệnh phổ biến có thể đạt được trong các tổ chức mô, xoang, niêm mạc phế quản, xương, dịch màng phổi, dịch khớp, dịch hoạt dịch, dịch kể, mắt, dờm và thủy dịch. Cefuroxim đi qua hàng rào máu - não khi màng não bị viêm.

- Chuyển hóa: Cefuroxim không bị chuyển hóa.

- Thải trừ: Cefuroxim được bài tiết qua lọc cầu thận và bài tiết qua ống thận. Thời gian bán thải trong huyết thanh sau khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch khoảng 70 phút. Hầu hết cefuroxim (85 - 90%) được tìm thấy dưới dạng thuốc trong nước tiểu trong vòng 24 giờ dùng thuốc. Phần lớn cefuroxim được bài tiết trong vòng 6 giờ đầu tiên. Độ thanh thải thận trung bình dao động từ 114 - 170 ml / phút / 1,73 m² sau khi tiêm IM hoặc IV trong khoảng liều 250 - 1000 mg.

4. Quy cách đóng gói:

- Hộp 1 lọ + 1 ống nước cất pha tiêm 8 ml;

- Hộp 10 lọ.

5. Chỉ định: Bifumax 750 được chỉ định điều trị các nhiễm trùng được liệt kê dưới đây ở người lớn và trẻ em, kể cả trẻ sơ sinh:

- Viêm phổi cộng đồng.

- Đợt cấp tính của viêm phế quản mạn tính.

- Nhiễm khuẩn thể nặng đường tiết niệu (bao gồm viêm thận-bể thận).

- Nhiễm khuẩn mô mềm: viêm tế bào, viêm da và nhiễm trùng vết mổ.

- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng (ngoại trừ các vi khuẩn Gram âm không lên men).

- Dự phòng nhiễm khuẩn đường tiêu hóa (bao gồm thực quản), phẫu thuật chỉnh hình, tim mạch và phụ khoa (bao gồm cả mổ lấy thai), phẫu thuật dạ dày - ruột, phẫu thuật thực quản.

- Trong việc điều trị và phòng ngừa các bệnh nhiễm khuẩn sẽ gặp các vi khuẩn kỵ khí, vì vậy khi dùng cefuroxim nên phối hợp với các tác nhân kháng khuẩn thích hợp khác.

6. Liều dùng và cách dùng:

6.1. Cách dùng:

- Tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ 3 đến 5 phút (dung môi nước cất pha tiêm, natri clorid 0,9%, glucose 5%, dextrose 5% - natri 0,9%) hoặc qua truyền ống nhỏ giọt từ 30 đến 60 phút, hoặc tiêm bắp sáu.

- Tiêm bắp: nên thực hiện đối với những cơ tương đối lớn và không tiêm quá 750 mg tại một vị trí. Đối với liều lớn hơn 1,5 g nên tiêm tĩnh mạch.

* Hướng dẫn hoàn nguyên: Lọ thuốc chứa 750 mg có thể dùng để tiêm.

+ Tiêm bắp: dạng hỗn dịch, pha thuốc trong 3 ml nước.

+ Tiêm bolus tĩnh mạch: dạng dung dịch, pha thuốc trong ít nhất 6 ml nước.

+ Tiêm truyền tĩnh mạch: dạng dung dịch, pha thuốc trong ít nhất 6 ml.

6.2. Liều dùng:

+ **Bảng 1: Người lớn và trẻ em ≥ 40 kg**

Chỉ định	Liều dùng
Viêm phổi cộng đồng và đợt cấp tính của viêm phế quản mạn tính	750 mg mỗi 8 giờ (tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch)
Nhiễm khuẩn mô mềm: viêm tế bào, viêm da và nhiễm trùng vết mổ	
Nhiễm khuẩn trong ổ bụng	
Nhiễm khuẩn thể nặng đường tiết niệu (bao gồm viêm thận - bể thận)	1,5g mỗi 8 giờ (tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch)
Nhiễm khuẩn nặng	- 750 mg mỗi 6 giờ (tiêm tĩnh mạch) - 1,5g mỗi 8 giờ (tiêm tĩnh mạch)
Dự phòng phẫu thuật dạ dày - ruột, phẫu thuật phụ khoa (bao gồm mổ lấy thai) và phẫu thuật chỉnh hình	1,5 g với gây mê. Có thể bổ sung với hai liều 750 mg (tiêm bắp) sau 8 giờ và 16 giờ
Dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật tim mạch, thực quản	1,5 g với gây mê, tiếp theo là 750 mg (tiêm bắp) mỗi 8 giờ trong 24 giờ

+ **Bảng 2: Trẻ em < 40 kg**

	Trẻ sơ sinh và trẻ mới biết đi > 3 tuần và trẻ em < 40 kg	Trẻ sơ sinh (tính từ ngày sinh đến 3 tuần)
Viêm phổi cộng đồng	30 - 100 mg / kg / ngày (tiêm tĩnh mạch) chia 3 hoặc 4 lần.	30 - 100 mg / kg / ngày (tiêm tĩnh mạch) chia làm 2 hoặc 3 lần
Nhiễm khuẩn thể nặng đường tiết niệu (bao gồm viêm thận-bể thận)	Liều 60 mg / kg / ngày là phù hợp với hầu hết các trường hợp nhiễm khuẩn	
Nhiễm khuẩn mô mềm: viêm tế bào, viêm da và nhiễm trùng vết mổ		
Nhiễm khuẩn trong ổ bụng		

+ **Suy thận:** Cefuroxim bài tiết chủ yếu qua thận. Vì vậy, giống như với tất cả các loại thuốc kháng sinh khác, ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, nên giảm liều cefuroxim để bù lại lượng bài tiết chậm.

+ **Bảng 3. Liều khuyến cáo cho Bifumax 750 dùng trong suy thận**

Độ thanh thải creatinin	Thời gian bán thải (giờ)	Liều dùng (mg)
> 20 ml / phút / 1,73 m ²	1,7 - 2,6	Không cần phải giảm liều chuẩn (750 mg x 1,5 g x 3 lần/ ngày)
10-20 ml / phút / 1,73 m ²	4,3 - 6,5	750 mg x 2 lần/ngày
< 10 ml / phút / 1,73 m ²	14,8 - 22,3	750 mg x 1 lần / ngày

Độ thanh thải creatinin	Thời gian bán thải (giờ)	Liều dùng (mg)
Bệnh nhân thẩm phân máu	3,75	Nên dùng thêm 1 liều 750 mg (tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp) vào cuối mỗi lần chạy thận; Ngoài việc dùng đường tiêm, cefuroxim natri có thể được kết hợp vào dịch lọc thẩm phân phúc mạc (thường là 250 mg cho mỗi 2 lít dịch thẩm phân).
Bệnh nhân suy thận nặng khi thẩm phân máu động mạch liên tục (CAVH) hoặc lọc máu dòng chảy cao (HF) trong khoa điều trị tích cực.	7,9 - 12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg x 2 lần / ngày; Nếu bệnh nhân lọc máu dòng chảy thấp đồng theo liều được khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận.

+ Suy gan: Cefuroxim bài tiết chủ yếu qua thận. Ở những bệnh nhân suy gan, không ảnh hưởng đến dược động học của cefuroxim.

7. **Chống chỉ định:** Người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin và penicillin.

8. **Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc**

8.1 **Thận trọng khi dùng thuốc:**

- Phản ứng quá mẫn:

+ Giống như tất cả các chất kháng khuẩn beta-lactam, các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong đã được báo cáo. Trong trường hợp phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, phải ngưng dùng cefuroxim ngay lập tức và phải tiến hành các biện pháp khẩn cấp thích hợp.

+ Trước khi bắt đầu điều trị, cần xác định xem bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn với cefuroxim, cephalosporin hoặc bất kỳ loại chất beta-lactam nào khác. Cần thận trọng khi dùng cefuroxim cho bệnh nhân có tiền sử quá mẫn không quá nghiêm trọng với các thuốc beta - lactam khác.

- Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu mạnh hoặc các aminoglycosid: Các kháng sinh cephalosporin ở liều cao nên dùng thận trọng cho những bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu mạnh như furosemid hoặc các aminoglycosid. Suy thận đã được báo cáo trong suốt quá trình sử dụng những kết hợp này. Nên giám sát chức năng thận ở người cao tuổi và những người có tiền sử suy thận từ trước.

- Sự phát triển quá mức các vi sinh vật không nhạy cảm:

+ Việc sử dụng cefuroxim có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của *Candida* và sử dụng kéo dài cũng có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các vi sinh vật không nhạy cảm khác (như *Enterococci* và *Clostridium difficile*), có thể cần phải ngưng điều trị.

+ Viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo khi sử dụng cefuroxim và mức độ nghiêm trọng có thể từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Chẩn đoán này nên được xem xét ở bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng cefuroxim. Ngưng điều trị với cefuroxim và điều trị đặc hiệu cho *Clostridium difficile* nên được xem xét. Không nên sử dụng các sản phẩm thuốc ức chế nhu động ruột.

- Nhiễm trùng trong ổ bụng: Do phổ kháng khuẩn rộng, cefuroxim không thích hợp để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm không lên men.

- Ảnh hưởng đến các xét nghiệm chẩn đoán:

+ Dùng cefuroxim có thể cho kết quả dương tính giả với xét nghiệm Coomb's. Điều này có ảnh hưởng tới kết quả thử nghiệm hòa hợp máu.

+ Có thể quan sát được một sự can thiệp nhẹ trong các phương pháp khử đồng (xét nghiệm Benedict, Fehling, Clinitest). Tuy nhiên, điều này có thể không dẫn đến kết quả dương tính giả như có thể gặp ở một vài cephalosporin khác.

+ Do kết quả âm tính giả có thể xảy ra trong thử nghiệm ferricyanid, nên sử dụng phương pháp glucose oxidase hoặc hexokinase để xác định nồng độ glucose máu / huyết tương ở bệnh nhân dùng cefuroxim natri.

- Thông tin quan trọng về tá dược: Thuốc bột pha tiêm Bifumax 750mg có chứa natri. Điều này cần được xem xét cho những bệnh nhân đang dùng chế độ ăn kiêng có kiểm soát natri.

8.2 **Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

- Thời kỳ mang thai: Cephalosporin thường được xem là an toàn sử dụng trong khi có thai. Tuy nhiên, các công trình nghiên cứu chặt chẽ trên người mang thai còn chưa đầy đủ, chỉ nên dùng thuốc trên người mang thai nếu thật cần thiết.

- Thời kỳ cho con bú: Cefuroxim có trong sữa mẹ với nồng độ thấp, nhưng vẫn có 3 vẫn để được đặt ra với trẻ đang bú là: làm thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột, tác dụng trực tiếp lên trẻ và ảnh hưởng lên kết quả nuôi cấy vi khuẩn khi trẻ bị sốt. Tuy nhiên cefuroxim được xếp vào loại có thể dùng khi cho con bú.

8.3 **Tác dụng của thuốc khi lái xe và vận hành máy:** Sử dụng an toàn khi lái xe và vận hành máy.

9. **Tương tác thuốc và các loại tương tác khác:**

- Tăng tác dụng: Probenecid liều cao làm giảm độ thanh thải cefuroxim ở thận, làm cho nồng độ cefuroxim trong huyết tương cao hơn và kéo dài hơn.

- Tăng độc tính: Aminoglycosid làm tăng khả năng gây nhiễm độc thận.

- Không nên dùng thuốc tiêm natri bicarbonat để pha loãng cefuroxim.

- Không trộn lẫn với aminoglycosid trong cùng lọ.

- Tương kỵ:

+ Cefuroxim tương thích với hầu hết các chất lỏng và dung dịch điện giải thường được sử dụng trong đường tĩnh mạch.

+ PH của dung dịch tiêm natri bicarbonat BP 2,74% khối lượng / thể tích ảnh hưởng đáng kể đến màu sắc của dung dịch, do đó không khuyến cáo sử dụng dung dịch này để hoàn nguyên Bifumax 750. Tuy nhiên, nếu cần thiết, đối với những bệnh nhân được truyền dung dịch natri bicarbonat thì Bifumax 750 có thể được đưa vào ống tuýp trong bộ truyền có sẵn.

+ Bifumax 750 không được pha chung trong bơm tiêm với thuốc kháng sinh aminoglycosid.

10. **Tác dụng không mong muốn:**

- Phản ứng phụ thường gặp: giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan, tăng men gan hoặc bilirubin, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử bị bệnh gan, nhưng không có bằng chứng gây hại cho gan và các phản ứng tại nơi tiêm.

- Phản loại tần suất của tác dụng không mong muốn dưới đây là ước tính, vì không có sẵn các số liệu thích hợp để xác định tần suất với hầu hết các tác dụng. Thêm vào đó, tỷ lệ của tác dụng không mong muốn liên quan đến Bifumax 750 có thể thay đổi theo chỉ định.

- Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng được dùng để xác định tần suất của tác dụng không mong muốn từ rất thường gặp đến hiếm gặp. Các tần suất áp dụng cho tất cả các tác dụng không mong muốn khác (nghĩa là các tác dụng xuất hiện dưới 1/10000) chủ yếu được xác định từ các dữ liệu hậu mại và nhằm nói đến tỷ lệ được báo cáo hơn là tần suất thực.

- Quy ước dưới đây được sử dụng để phân loại tần suất xuất hiện: Rất thường gặp $\geq 1/10$, thường gặp $\geq 1/100$ đến $< 1/10$, ít gặp $\geq 1/1000$ đến $< 1/100$, hiếm gặp $\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$, rất hiếm gặp $< 1/10000$ và chưa rõ (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Chưa rõ
Nhiễm khuẩn, nhiễm ký sinh trùng			Phát triển quá mức nấm <i>Candida</i> , <i>Clostridium difficile</i>
Rối loạn máu và bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu ái toan, giảm nồng độ hemoglobin	Giảm bạch cầu, xét nghiệm Coomb's dương tính	Giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Sốt do thuốc, viêm thận kẽ, sốc phản vệ, viêm mạch máu da
Rối loạn tiêu hóa		Rối loạn đường tiêu hóa	Viêm đại tràng giả mạc
Rối loạn hệ gan mật	Tăng thoái qua men gan	Tăng thoái qua bilirubin	
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban da, nổi mề đay và ngứa	Hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì độc và hội chứng Stevens-Johnson, phù nề phình mạch vành
Rối loạn thận và tiết niệu			Tăng creatinin huyết thanh, tăng nồng độ urea máu và giảm độ thanh thải creatinin
Rối loạn toàn thân và tình trạng vàng sừ dụng	Phản ứng tại chỗ tiêm có thể bao gồm đau và viêm tĩnh mạch huyết khối		

- Mô tả về các tác dụng không mong muốn ở bảng trên:

+ Cephalosporin là nhóm thuốc có xu hướng được hấp thụ vào bề mặt của màng tế bào hồng cầu và phản ứng với các kháng thể trực tiếp chống lại thuốc, gây ra xét nghiệm Coomb's dương tính (có thể ảnh hưởng đến xét nghiệm máu chéo) và rất hiếm khi gây thiếu máu tan huyết.

+ Tăng thoái qua trong men gan huyết thanh hoặc bilirubin được quan sát thấy và có thể hồi phục được.

+ Đau tại vị trí tiêm bắp thường xảy ra khi dùng ở liều cao hơn. Tuy nhiên đó không phải là nguyên nhân để ngưng điều trị.

+ Trẻ em: Dữ liệu an toàn của cefuroxim natri ở trẻ em phù hợp với các dữ liệu trên người lớn.

11. **Quá liều và cách xử trí:**

- Quá liều cấp: Phần lớn thuốc chỉ gây buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Tuy nhiên có thể gây phản ứng tăng kích thích thần kinh cơ và cơn co giật, nhất là ở người suy thận.

- Xử trí: Bảo vệ đường hô hấp, hỗ trợ thông thoáng khí và truyền dịch, điều trị triệu chứng.

12. **Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo:** Điều chưa tìm thấy trong các tài liệu

13. **Điều kiện bảo quản, hạn dùng của thuốc**

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

13.2 Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

- Hạn dùng sau khi pha chế: Sau khi pha thành dung dịch tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền phải được dùng ngay. Tuy nhiên dung dịch tiêm có thể ổn định và sử dụng trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 48 giờ ở nhiệt độ tủ lạnh. Dung dịch tiêm truyền sẽ định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày ở tủ lạnh.

14. **Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất**

CÔNG TY CP DƯỢC - TTBYT BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)

498 Nguyễn Thị Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam

ĐT: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846

15. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng: 02/03/2018