

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc:

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Alaskazone 2 g

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Tiêm bắp, tiêm/truyền tĩnh mạch

3. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi lọ bột pha tiêm chứa:

Cefoperazon (dưới dạng Cefoperazon natri) 2 g

4. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Thuốc bột pha tiêm.

Mô tả: Bột vô khuẩn màu trắng hoặc gần như trắng, đóng trong lọ thủy tinh nút kín.

5. Chỉ định:

Đơn trị liệu

Cefoperazon được chỉ định để điều trị những bệnh nhiễm khuẩn sau đây ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 1 tháng tuổi do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp (trên và dưới)
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (trên và dưới)
- Viêm phúc mạc, viêm túi mật, viêm đường mật và các nhiễm khuẩn khác trong ổ bụng
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm
- Nhiễm khuẩn xương và khớp
- Bệnh viêm vùng chậu, viêm nội mạc tử cung, lậu và các nhiễm khuẩn đường sinh dục khác
- Điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết liên quan hoặc nghi ngờ có liên quan đến bất kỳ bệnh nhiễm trùng nào ở trên.

Dự phòng

Cefoperazon có thể được chỉ định để dự phòng nhiễm khuẩn hậu phẫu ở người lớn sau phẫu thuật vùng bụng, phụ khoa, tim mạch và chỉnh hình.

Nên lưu ý các khuyến cáo chính thức về việc sử dụng thuốc kháng sinh.

6. Cách dùng, liều dùng:

Liều dùng:



Người lớn

Liều cefoperazon thông thường là 2 đến 4 g mỗi ngày, chia thành các liều bằng nhau, cách nhau 12 giờ. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, liều dùng có thể tăng lên 8 g mỗi ngày, chia thành 2 liều bằng nhau, cách nhau 12 giờ. Liều 12 g mỗi ngày chia làm 3 lần, cách nhau 8 giờ. Việc dùng liều hàng ngày 16 g chia nhiều lần đã được ghi nhận là không có biến chứng.

Liều khuyến cáo dùng để điều trị viêm niệu đạo do lậu cầu không biến chứng là tiêm bắp liều duy nhất 500 mg.

Đối với dự phòng bằng kháng sinh trong phẫu thuật, 1–2 g thuốc được tiêm tĩnh mạch trước khi bắt đầu phẫu thuật 30–90 phút. Liều dùng có thể được lặp lại sau mỗi 12 giờ trong một số trường hợp nhất định, thường không quá 24 giờ. Đối với các phẫu thuật có nguy cơ nhiễm khuẩn cao (ví dụ: phẫu thuật đại tràng), hoặc các can thiệp mà nhiễm khuẩn có thể gây hậu quả nghiêm trọng (ví dụ: phẫu thuật tim hở hoặc thay khớp nhân tạo bằng vật liệu cấy ghép), cefoperazon có thể được duy trì dự phòng đến 48 giờ sau phẫu thuật.

Đối tượng trẻ em

Trẻ nhũ nhi, trẻ em và thanh thiếu niên (1 tháng đến 18 tuổi)

Liều dùng hàng ngày là 50-200 mg/kg/ngày, chia thành các liều thích hợp và dùng cách nhau 8-12 giờ. Liều tối đa không được vượt quá 12 g mỗi ngày.

Đối với nhiễm khuẩn nặng ở trẻ sơ sinh và trẻ em, có thể dùng liều tối đa đến 300 mg/kg/ngày mà không gặp biến chứng.

Trẻ sơ sinh

Chưa có nhiều nghiên cứu về việc dùng thuốc cho trẻ sơ sinh. Để biết dữ liệu từ các nghiên cứu có sẵn, hãy xem mục 14. *Đặc tính dược lực học*.

Người cao tuổi

Nhìn chung, việc lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi nên thận trọng, thường bắt đầu với mức thấp trong phạm vi liều dùng, phản ánh tần suất suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim và bệnh đi kèm hoặc liệu pháp điều trị bằng thuốc khác. Chỉ cần điều chỉnh liều trong trường hợp tắc mật nặng hoặc bệnh gan nặng.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy gan và suy thận đồng thời

Ở bệnh nhân suy gan và/hoặc tắc mật, thời gian bán thải trong huyết thanh kéo dài và bài tiết thuốc qua thận tăng lên.

Trong trường hợp tắc mật nặng, bệnh gan nặng hoặc rối loạn chức năng thận đồng thời, có thể cần phải điều chỉnh liều. Ở bệnh nhân suy thận và suy gan nặng, nồng độ cefoperazon trong huyết tương cần được theo dõi thường xuyên và điều chỉnh liều khi cần thiết. Trong những trường hợp như vậy, liều dùng không được vượt quá 2 g mỗi ngày mà không theo dõi cẩn thận nồng độ thuốc trong huyết thanh.



Bệnh nhân suy thận

Do bài tiết qua thận không phải là con đường đào thải chính của cefoperazon, nên bệnh nhân suy thận không cần điều chỉnh liều nếu dùng liều thông thường (2-4 g mỗi ngày). Ở những bệnh nhân có mức lọc cầu thận dưới 18 ml/phút hoặc độ thanh thải creatinin trên 300 $\mu\text{mol/l}$, liều tối đa của cefoperazon là 4 g mỗi ngày.

Thời gian bán thải trong huyết tương của cefoperazon giảm nhẹ trong quá trình thẩm phân máu. Do đó, liều dùng nên được điều chỉnh theo các khoảng thời gian thẩm phân máu.

Cách dùng:

Đường dùng: Tiêm bắp, tiêm/truyền tĩnh mạch.

Tiêm truyền tĩnh mạch ngắt quãng ở trẻ em, thanh thiếu niên và người lớn

Đối với tiêm truyền tĩnh mạch ngắt quãng, một lọ chứa 1 g cefoperazon phải được pha loãng trong 20 đến 100 ml dung môi vô trùng tương thích và truyền trong vòng 15 phút đến 1 giờ. Nếu dùng dung môi nước cất pha tiêm, không nên thêm quá 20 ml vào lọ thuốc do dung dịch có tính nhũ tương.

Truyền tĩnh mạch liên tục

Đối với truyền tĩnh mạch liên tục, 1 g cefoperazon được pha trong 5 ml nước cất pha tiêm và thêm dung dịch này vào thể tích cần thiết của dung môi truyền tĩnh mạch thích hợp.

Tiêm tĩnh mạch

Liều tối đa khi trực tiếp tiêm tĩnh mạch là 2 g cefoperazon đối với người lớn và 50 mg/kg đối với trẻ em. Sản phẩm phải được pha trong dung môi thích hợp để đạt nồng độ cuối cùng là 100 mg/ml và tiêm trong ít nhất 3-5 phút.

Tiêm bắp

Pha 1 g cefoperazon trong 4 ml nước cất pha tiêm và tiêm bắp sâu. Trong trường hợp dùng dung dịch có nồng độ 250 mg/ml hoặc cao hơn, nên sử dụng dung dịch lidocain để pha loãng.

Tri liệu phối hợp

Trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tính mạng, có thể cần dùng đồng thời cefoperazon với các kháng sinh khác, nếu sự kết hợp như vậy là phù hợp. Nếu dùng đồng thời aminoglycosid, cần theo dõi chức năng thận trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp như vậy, cũng cần lưu ý đến các chống chỉ định đối với aminoglycosid.

Aminoglycosid và cefoperazon nên được dùng riêng do không tương thích, xem mục 11 phần *Tương kỵ của thuốc*.

Hướng dẫn cách pha

Dung dịch sau pha chỉ dùng một lần. Chỉ nên dùng dung dịch trong suốt, không có hạt. Bất kỳ phần nào không sử dụng phải được xử lý đúng cách.



Tiêm bắp

Nên sử dụng nước cất pha tiêm để pha cefoperazon tiêm bắp. Khi dùng dung dịch có nồng độ 250 mg/ml trở lên, nên sử dụng dung dịch lidocain để pha.

Dung dịch này được pha bằng cách kết hợp nước cất pha tiêm và dung dịch lidocain 2% để tạo thành dung dịch lidocain có nồng độ cuối cùng khoảng 0,5%.

Việc pha loãng được thực hiện theo hai bước. Gõ nhẹ vào đáy lọ để làm tơi bột có thể bị lắng xuống trong quá trình bảo quản. Thêm lượng nước cất pha tiêm cần thiết (xem bảng 1) và lắc mạnh, đảo ngược lọ để đảm bảo bột tan hoàn toàn. Dung dịch có thể tạo bọt trong quá trình hòa tan. Đợi bọt biến mất rồi kiểm tra độ trong của dung dịch. Sau đó thêm lượng dung dịch lidocain 2% cần thiết (xem bảng 1) và lắc.

Bảng 1: Hoàn nguyên

Sản phẩm thuốc	Bước 1: thể tích nước thêm vào (ml)	Bước 2: thể tích dung dịch lidocain 2% được thêm vào (ml)	Thể tích sử dụng (ml)	Nồng độ cuối cùng của cefoperazon (mg/ ml)
Cefoperazon 2 g	5,4	1,8	8,0	250

Tiêm tĩnh mạch

Gõ nhẹ vào đáy lọ để làm tơi bột có thể lắng xuống trong quá trình bảo quản.

Đối với pha loãng ban đầu để sử dụng tiêm tĩnh mạch, thêm 5 ml một trong các dung dịch sau cho mỗi 1 g cefoperazon: dung dịch glucose 5%; dung dịch natri clorid 0,9%; nước cất pha tiêm.

Lắc mạnh đồng thời đảo ngược lọ để bột thuốc tan hoàn toàn. Rút dung dịch thu được và pha loãng thêm với bất kỳ dung dịch nào ở trên.

7. Chống chỉ định

- Quá mẫn với cefoperazon hoặc các kháng sinh cephalosporin khác.
- Tiền sử dị ứng nghiêm trọng với các kháng sinh beta-lactam khác.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Quá mẫn

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (sốc phản vệ) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng kháng sinh beta-lactam hoặc cephalosporin, bao gồm cefoperazon. Những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với nhiều chất gây dị ứng có khả năng gặp các phản ứng này cao hơn.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefoperazon, cần tìm hiểu cẩn thận về tiền sử phản ứng dị ứng của bệnh nhân với cephalosporin, penicillin hoặc các thuốc khác. Cần thận trọng khi dùng kháng sinh cho tất cả bệnh nhân có bất kỳ biểu hiện phản ứng dị ứng nào, đặc biệt là dị ứng thuốc.



Nếu xảy ra phản ứng dị ứng, cần ngừng thuốc và bắt đầu điều trị thích hợp. Các phản ứng phản vệ nghiêm trọng cần được điều trị ngay bằng epinephrin. Khi có chỉ định, cần dùng oxy, tiêm tĩnh mạch corticosteroid, hỗ trợ đường thở, bao gồm đặt nội khí quản.

Phản ứng da nghiêm trọng

Các phản ứng da nghiêm trọng và trong một số trường hợp riêng lẻ có thể gây tử vong như hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và viêm da tróc vảy đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng cefoperazon. Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của những phản ứng da nghiêm trọng này và cần được theo dõi chặt chẽ để phát hiện khả năng xảy ra phản ứng da. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý bất kỳ phản ứng da nghiêm trọng nào, cần ngừng dùng cefoperazon ngay lập tức và cân nhắc liệu pháp thay thế.

Nếu bệnh nhân đã từng bị phản ứng da nghiêm trọng liên quan đến cefoperazon như SJS hoặc TEN, không nên dùng lại cefoperazon.

Rối loạn chức năng gan

Cefoperazon được bài tiết nhiều hơn qua mật. Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan hoặc tắc mật, thời gian bán thải trong huyết tương của cefoperazon kéo dài và bài tiết qua thận tăng lên.

Ngay cả trong trường hợp suy gan nặng, nồng độ điều trị của cefoperazon vẫn đạt được trong mật và thời gian bán thải của thuốc chỉ kéo dài gấp 2-4 lần.

Các trường hợp chảy máu nghiêm trọng

Các trường hợp chảy máu nghiêm trọng, bao gồm cả các trường hợp tử vong, đã được báo cáo khi dùng cefoperazon.

Những người có nguy cơ bao gồm bệnh nhân có chế độ ăn uống không phù hợp, tình trạng kém hấp thu, và bệnh nhân phụ thuộc vào dinh dưỡng qua đường tiêm truyền trong thời gian dài. Những bệnh nhân này cần được theo dõi các dấu hiệu chảy máu, giảm tiểu cầu, và giảm prothrombin máu. Nếu tình trạng chảy máu vẫn tiếp diễn và không tìm được lý do nào khác, cần ngừng sử dụng cefoperazon.

Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, cần theo dõi thời gian prothrombin và bổ sung vitamin K.

Cảnh báo chung

Trong quá trình điều trị dài hạn bằng cefoperazon, cũng như các loại kháng sinh khác, có thể xảy ra tình trạng nhiễm khuẩn không mong muốn với các chủng vi khuẩn không nhạy cảm. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị. Cũng như các loại thuốc có tác dụng toàn thân, nên theo dõi thường xuyên chức năng của các cơ quan bao gồm thận, gan và hệ tạo máu trong quá trình sử dụng lâu dài. Điều này đặc biệt quan trọng đối với trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ sinh non và các trẻ nhỏ khác.

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo với hầu hết các loại kháng sinh, bao gồm cả cefoperazon. Mức độ nghiêm trọng của tiêu chảy có thể từ tiêu chảy



nhẹ đến viêm đại tràng gây từ vong. Điều trị bằng kháng sinh gây ra những thay đổi trong hệ vi khuẩn đường ruột tạo điều kiện cho vi khuẩn *C. difficile* phát triển quá mức.

C. difficile sinh ra độc tố A và B, có liên quan đến sự phát triển của CDAD. Các chủng *C. difficile* sinh ra quá nhiều độc tố gây tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, vì những bệnh nhiễm khuẩn này có thể kháng với liệu pháp kháng sinh và có thể cần phải cắt bỏ đại tràng. Cần cân nhắc đến CDAD ở tất cả những bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi dùng thuốc kháng sinh. Cần phải khai thác tiền sử bệnh cẩn thận vì đã có báo cáo về các trường hợp tiêu chảy không xảy ra trong hơn hai tháng sau khi dùng kháng sinh. Trong trường hợp tiêu chảy nặng dai dẳng, nên ngừng dùng cefoperazon và bắt đầu điều trị thích hợp. Chống chỉ định điều trị bằng các thuốc làm giảm nhu động ruột.

Nên tránh uống rượu và dùng các thuốc có chứa cồn trong thời gian điều trị và trong 5 ngày sau khi điều trị bằng cefoperazon (xem thêm mục 11. *Tương tác của thuốc*).

Đối tượng trẻ em

Cefoperazon đã được sử dụng thành công ở trẻ em. Thuốc chưa được thử nghiệm rộng rãi ở trẻ sơ sinh. Trước khi bắt đầu điều trị ở trẻ nhũ nhi và trẻ sơ sinh, cần cân nhắc lợi ích mong muốn của việc điều trị so với nguy cơ có thể xảy ra.

Trị liệu phối hợp

Nếu dùng đồng thời aminoglycosid, cần theo dõi chức năng thận trong quá trình điều trị.

Cảnh báo về hàm lượng natri

Thuốc này chứa 34,4 mg natri trên 1 g bột, tương đương với 1,72% lượng natri tối đa khuyến cáo hàng ngày của WHO cho người lớn là 2 g natri.

Liều tối đa hàng ngày là 16 g sẽ dẫn đến lượng tiêu thụ là 550,4 mg natri, tương đương với 27,52% lượng natri tối đa khuyến cáo hàng ngày của WHO. Thuốc có hàm lượng natri cao. Cần cân nhắc đến hàm lượng natri của sản phẩm thuốc này, đặc biệt là khi dùng cho bệnh nhân đang áp dụng chế độ ăn kiểm soát muối.

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

Phụ nữ có thai

Cefoperazon có thể đi qua hàng rào nhau thai. Hiện chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Chỉ nên sử dụng thuốc này trong thời kỳ mang thai nếu thực sự cần thiết, vì các nghiên cứu về sinh sản trên động vật có thể không dự đoán chính xác kết quả ở người.

Phụ nữ cho con bú

Cefoperazon được bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Thuốc được cho là sẽ không ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ ở liều điều trị.

Tuy nhiên, không thể loại trừ nguy cơ tiêu chảy và nhiễm nấm niêm mạc ở trẻ sơ sinh. Cũng cần lưu ý đến khả năng gây mẫn cảm. Cần đưa ra quyết định về việc ngừng cho con bú hoặc



ngừng điều trị bằng cefoperazon, có tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về sinh sản được tiến hành trên chuột nhắt, chuột cống và khỉ cho thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hoặc gây quái thai ở liều cao gấp 10 lần so với liều dùng cho người.

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

Thuốc không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc.

Tương tác của thuốc

Rượu

Các phản ứng giống disulfiram đặc trưng bởi nhịp tim nhanh, đỏ bừng, đổ mồ hôi và đau đầu đã được báo cáo khi uống rượu trong hoặc trong vòng 5 ngày sau khi ngừng điều trị bằng cefoperazon. Phản ứng tương tự đã được báo cáo với các cephalosporin khác. Bệnh nhân cần được khuyến cáo về nguy cơ uống đồ uống có cồn trong khi điều trị bằng cefoperazon. Ở những bệnh nhân cần nuôi dưỡng nhân tạo bằng đường uống hoặc đường tiêm, nên ngừng sử dụng các dung dịch chứa ethanol trong thời gian điều trị.

Liều pháp chống đông máu

Nếu dùng liều cao heparin và thuốc chống đông đường uống cùng với cefoperazon, cần theo dõi thường xuyên và điều chỉnh các thông số đông máu. Điều này cũng áp dụng cho việc dùng đồng thời các chất ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu.

Tương tác với các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm

Có thể xảy ra kết quả dương tính giả đối với glucose trong nước tiểu nếu dùng thuốc thử Benedict hoặc Fehling để xác định.

Aminoglycosid

Cephalosporin có thể làm tăng tác dụng độc thận của aminoglycosid theo một cơ chế hiện chưa được giải thích. Cần theo dõi bệnh nhân trong quá trình dùng đồng thời với aminoglycosid.

Trong trường hợp điều trị phối hợp với kháng sinh aminoglycosid, không được tiêm hai loại thuốc này cùng nhau do không tương thích về mặt vật lý.

Furosemid

Mặc dù chưa thấy suy giảm chức năng thận khi dùng đồng thời cefoperazon và furosemid, nhưng cần lưu ý rằng chức năng thận có thể bị suy giảm khi dùng đồng thời cephalosporin và thuốc lợi tiểu mạnh.

Lidocain



Trong trường hợp tiêm bắp cefoperazon được pha với dung dịch lidocain, cũng cần lưu ý đến tóm tắt đặc tính sản phẩm của lidocain.

Tương kỵ của thuốc

Cefoperazon chỉ tương thích với các dung dịch: dung dịch glucose 5%; dung dịch glucose 10%; dung dịch natri clorid 0,9%; nước cất pha tiêm.

Cefoperazon không tương thích với aminoglycosid. Do không tương thích về mặt vật lý, hai loại thuốc này phải được dùng từ các thiết bị khác nhau ở các vị trí khác nhau. Phải sử dụng dung dịch mới pha.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường gặp nhất (tỷ lệ mắc $\geq 1/10$) là: giảm hemoglobin, giảm hematocrit, tăng bạch cầu ái toan.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng cefoperazon bao gồm sốc phản vệ, viêm đại tràng giả mạc và các phản ứng da nghiêm trọng (như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc).

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được quan sát và báo cáo trong quá trình điều trị bằng cefoperazon. Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo hệ cơ quan và theo tần suất.

Bảng 2: Tác dụng không mong muốn

Phân loại theo hệ cơ quan	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 $< 1/1000$	Chưa xác định (Không ước tính được từ dữ liệu có sẵn)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm hemoglobin và hematocrit Tăng bạch cầu ái toan	Giảm bạch cầu trung tính ¹ Xét nghiệm Coombs trực tiếp dương tính Giảm tiểu cầu		Giảm prothrombin huyết	Rối loạn đông máu*
Rối loạn hệ miễn dịch ²		Quá mẫn*			Sốc phản vệ* Phản ứng phản vệ* Phản ứng dạng phản vệ (bao gồm cả sốc)*
Rối loạn				Xuất huyết*	



mạch máu					
Rối loạn hệ tiêu hóa		Tiêu chảy	Nôn* Buồn nôn		Viêm đại tràng giả mạc*
Rối loạn gan-mật		Tăng aspartat aminotransferase Tăng alanin aminotransferase Tăng phosphatase kiềm trong máu			Vàng da
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa* Nổi mề đay Phát ban dạng dát sần			Hoại tử thượng bì nhiễm độc* Hội chứng Stevens Johnson* Viêm da tróc vảy*
Rối loạn thận và tiết niệu					Tăng creatinine máu/Tăng urê máu Tiểu máu
Các tình trạng tại chỗ tiêm và các rối loạn chung		Đau tại chỗ tiêm Viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm truyền	Sốt		Đau đầu Cảm thấy lạnh

Phân loại CIOMS III: 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 $< 1/1000$), chưa xác định (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

* Tác dụng không mong muốn được xác định sau khi đưa ra thị trường

¹ Liên quan đến việc dùng thuốc lâu dài, có thể hồi phục

² Có khả năng xảy ra cao hơn ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng, đặc biệt là với penicillin

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia



13. Quá liều và xử trí

Thông tin về độc tính cấp tính của cefoperazon còn hạn chế. Sau khi dùng quá liều cefoperazon, có thể xuất hiện các biểu hiện chủ yếu là sự kéo dài các tác dụng không mong muốn. Cần lưu ý nồng độ cao của kháng sinh beta-lactam trong dịch não tủy có thể tác động lên thần kinh và làm tăng nguy cơ co giật. Cefoperazon được loại bỏ khỏi máu bằng phương pháp thẩm phân máu. Phương pháp này có thể làm tăng đào thải cefoperazon ra khỏi cơ thể trong trường hợp dùng quá liều ở một số bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

14. Đặc tính dược lực học.

Mã ATC: J01DD12

Nhóm dược lý: Thuốc kháng sinh cephalosporin thế hệ 3.

Cơ chế tác dụng

Cefoperazon là một cephalosporin bán tổng hợp phổ rộng có hoạt tính diệt khuẩn. Cơ chế tác dụng của cefoperazon là ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Giống như các cephalosporin khác, cefoperazon ngăn chặn chọn lọc quá trình tổng hợp peptidoglycan bằng cách liên kết với các thụ thể tế bào (protein liên kết penicillin) và ức chế phản ứng transpeptidase hóa.

Mối quan hệ PK/PD

Thời gian mà nồng độ thuốc duy trì trên nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) trong khoảng thời gian giữa hai lần dùng thuốc ($\%T > MIC$) được xem là yếu tố dược lực học chính quyết định hiệu quả của các thuốc kháng sinh nhóm beta-lactam.

Cơ chế kháng thuốc

Khả năng kháng cefoperazon có thể do một hoặc nhiều cơ chế sau:

- Thủy phân bởi beta-lactamase. Cefoperazon có thể được thủy phân hiệu quả bởi một số beta-lactamase phổ rộng (ESBL) và enzyme mã hóa nhiễm sắc thể (AmpC), có thể được cảm ứng hoặc duy trì trạng thái mất điều hòa ổn định trong một số vi khuẩn Gram âm hiếu khí.
- Giảm ái lực của protein gắn penicillin với cefoperazon, ví dụ: PBP2A trong *Staphylococcus aureus* kháng methicillin
- Tính không thấm của màng ngoài, làm hạn chế sự tiếp cận của cefoperazon với protein gắn penicillin ở sinh vật gram âm.
- Bơm đẩy ngược của vi khuẩn

Điểm gãy (Breakpoint)

Ủy ban Châu Âu về thử nghiệm độ nhạy cảm với kháng sinh (EUCAST) hiện không cung cấp điểm gãy MIC lâm sàng cho cefoperazon (Bảng điểm gãy lâm sàng EUCAST v. 10.0, ngày 1 tháng 1 năm 2020).

Cefoperazon có hoạt tính *in vitro* chống lại các vi sinh vật có ý nghĩa lâm sàng sau đây:

Gram dương

- *Staphylococcus aureus*, các chủng sản xuất và không sản xuất penicillinase.



- *Staphylococcus epidermidis*
- *Streptococcus pneumoniae* (trước đây là *Diplococcus pneumoniae*)
- *Streptococcus pyogenes* (liên cầu beta tan huyết nhóm A)
- *Streptococcus agalactiae* (liên cầu beta tan huyết nhóm B)

Gram âm

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter spp.*
- *Haemophilus influenzae*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa* và một số chủng khác thuộc chi *Pseudomonas*
- *Neisseria gonorrhoeae* (chủng beta-lactamase dương tính và âm tính)

Vi khuẩn kỵ khí

- Cầu khuẩn Gram dương và Gram âm (bao gồm *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* và *Weillonella spp.*)
- Vi khuẩn Gram dương (bao gồm các loài *Clostridium*, *Eubacterium* và *Lactobacillus*)
- Vi khuẩn Gram âm (bao gồm các loài *Fusobacterium*, nhiều chủng *Bacteroides fragilis* và các chủng khác thuộc chi *Bacteroides*)

Trẻ em

Cefoperazon đã được sử dụng thành công ở trẻ em. Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ sinh non và trẻ sơ sinh chưa được xác định đầy đủ.

Ở trẻ sơ sinh bị vàng da nhân, cefoperazon không đẩy được bilirubin ra khỏi các vị trí gắn trên protein huyết tương. Thời gian bán thải trong huyết tương của cefoperazon sau khi tiêm tĩnh mạch liều 50 mg/kg cho trẻ sơ sinh sinh non và trẻ sơ sinh đến 7 ngày tuổi là 5,5–9 giờ.

15. Đặc tính dược động học

Nồng độ trong huyết tương sau khi dùng thuốc

Sau khi tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp, nồng độ trong huyết tương tăng tỷ lệ theo liều.

Tiêm bắp

Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 1–2 giờ sau khi dùng đường tiêm bắp.

Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh sau khi tiêm 1 g cefoperazon bằng đường tiêm bắp là 65 µg/ml và đạt được sau 1 giờ dùng thuốc và sau khi tiêm 2 g cefoperazon là 111 µg/ml và đạt được sau 1,5 giờ dùng thuốc.

Bảng 3: Nồng độ cefoperazon trong huyết thanh - tiêm bắp và truyền tĩnh mạch



Nồng độ cefoperazon trong huyết thanh ở những người tình nguyện khỏe mạnh sau một lần truyền tĩnh mạch tốc độ không đổi trong 15 phút với các liều 1, 2, 3 hoặc 4 g cefoperazon hoặc sau một lần tiêm bắp duy nhất 1 hoặc 2 g cefoperazon

Nồng độ trung bình trong huyết thanh ($\mu\text{g/ml}$)							
Liều dùng/đường dùng	0*	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
1 g IV	153	114	73	38	16	4	0,5
2 g IV	252	153	114	70	32	8	2
3 g IV	340	210	142	89	41	9	2
4 g IV	506	325	251	161	71	19	6
1 g IM	32**	52	65	57	33	7	1
2 g IM	40**	69	93	97	58	14	4

* Giờ sau khi tiêm, thời điểm 0 được tính là thời điểm kết thúc truyền dịch

** Giá trị được xác định sau tiêm khi tiêm 15 phút

Phân bố

Cefoperazon liên kết 90% với protein huyết tương và thể tích phân bố là 0,15 l/kg trọng lượng cơ thể. Cefoperazon đạt nồng độ điều trị trong tất cả các dịch cơ thể và mô được thử nghiệm. Bao gồm dịch cổ trướng và dịch não tủy (ở những bệnh nhân bị viêm màng não), nước tiểu, mật và thành túi mật, đờm và phổi, amidan và niêm mạc mũi, tâm nhĩ, thận, niệu quản, tuyến tiền liệt và tinh hoàn, tử cung và ống dẫn trứng, xương, máu dây rốn và nước ối.

Chuyển hóa

Cefoperazon được bài tiết dưới dạng không đổi qua mật và nước tiểu. Ít hơn 1% cefoperazon được chuyển hóa trong cơ thể.

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của cefoperazon là khoảng 2 giờ, bất kể đường dùng.

Cefoperazon được bài tiết qua mật và nước tiểu. Nồng độ tối đa trong mật đạt được sau 1-3 giờ dùng thuốc. Nồng độ trong mật cao hơn nồng độ trong huyết tương tới 100 lần.

Nồng độ cefoperazon trong mật được báo cáo ở những bệnh nhân không bị tắc mật dao động từ 66 $\mu\text{g/ml}$ sau 30 phút đến 6000 $\mu\text{g/ml}$ sau 3 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất 2 g.

Sau nhiều liều dùng và đường dùng khác nhau, lượng cefoperazon bài tiết qua nước tiểu ở những người có chức năng thận bình thường dao động trung bình từ 20-30% liều dùng trong khoảng thời gian 12 giờ. Sau khi truyền 2 g trong 15 phút, nồng độ trong nước tiểu đạt trên 2200 $\mu\text{g/ml}$. Sau khi tiêm bắp 2 g, nồng độ trong nước tiểu đạt khoảng 1000 $\mu\text{g/ml}$.

Bệnh nhân suy gan



Ở bệnh nhân suy gan, thời gian bán thải trong huyết tương kéo dài và bài tiết qua thận tăng. Suy gan nặng dẫn đến thời gian bán thải của cefoperazon tăng gấp 2 đến 4 lần. Ở bệnh nhân tắc mật gần như hoàn toàn, 90% cefoperazon bài tiết được phát hiện trong nước tiểu.

Ở bệnh nhân suy gan và suy thận kết hợp, cefoperazon có thể tích lũy trong huyết thanh.

Bệnh nhân suy thận

Do cefoperazon bài tiết chủ yếu qua mật nên không có thay đổi đáng kể nào về dược động học của cefoperazon ở bệnh nhân suy thận. Nồng độ tối đa trong huyết thanh, AUC và thời gian bán thải trong huyết tương tương tự như ở người bình thường và bệnh nhân suy thận.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Thời gian mà nồng độ thuốc duy trì trên nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) trong khoảng thời gian giữa hai lần dùng thuốc ($\%T > MIC$) được xem là yếu tố dược lực học chính quyết định hiệu quả của các thuốc kháng sinh nhóm beta-lactam.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 10 lọ (lọ thủy tinh không màu).

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

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

Nên tiêm, truyền dung dịch thuốc ngay sau khi pha, phần dung dịch chưa sử dụng phải được loại bỏ.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc.



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2

Lô 27, khu công nghiệp Quang Minh, thị trấn Quang Minh, huyện Mê Linh, thành phố Hà Nội

Điện thoại: 024.39716291

*Fax: 024.35251484

