

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x

AUPISIN 3g

Thuốc bột pha tiêm

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em

Thành phần công thức thuốc:

Thành phần hoạt chất: mỗi lọ chứa:

Ampicillin sodium tương đương Ampicillin.....2 g

Sulbactam sodium tương đương Sulbactam.....1 g

Thành phần tá dược: không có.

Dạng bào chế: Thuốc bột pha tiêm.

Mô tả sản phẩm: Bột kết tinh màu trắng ngà hay vàng nhạt.

Chỉ định: Ampicillin/Sulbactam được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn sau do các chủng vi khuẩn nhạy cảm:

- Viêm phổi mắc phải cộng đồng gây ra bởi *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (sản xuất và không sản xuất penicillinase), *H. influenzae* và Streptococci beta tan huyết nhóm A.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu trên gây ra bởi các dòng nhạy cảm của *E. coli* và *Proteus mirabilis*.
- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng gây ra bởi các chủng vi khuẩn sản xuất beta-lactamase như *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (bao gồm *K. pneumoniae*), *Bacteroides* spp. (bao gồm *B. fragilis*), và *Enterobacter* spp.
- Nhiễm khuẩn phụ khoa gây ra bởi các chủng vi khuẩn sản xuất beta-lactamase như *Escherichia coli*, và *Bacteroides* spp. (bao gồm *B. fragilis*).
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm gây ra bởi các chủng vi khuẩn sản xuất beta-lactamase như *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (bao gồm *K. pneumoniae*), *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter* spp., và *Acinetobacter calcoaceticus*.
- Dự phòng nhiễm khuẩn liên quan đến phẫu thuật ổ bụng.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

- Tiêm bắp: hòa tan lượng thuốc chứa trong một lọ ampicillin/sulbactam 2 g/1 g trong 6,4 ml nước cất pha tiêm. Để tránh đau khi tiêm, có thể hòa tan bằng dung dịch Lidocaine hydrochloride 0,5%.
- Tiêm tĩnh mạch: đối với tiêm tĩnh mạch, lượng thuốc chứa trong một lọ ampicillin/sulbactam 2 g/1 g có thể được hòa tan với ít nhất 6,4 ml nước cất pha tiêm và tiêm tĩnh mạch ít nhất 3 phút sau khi thuốc đã hòa tan hoàn toàn.
- Truyền tĩnh mạch ngắn: như đối với tiêm tĩnh mạch, hòa tan lượng thuốc chứa trong một lọ ampicillin/sulbactam 2 g/1 g trong nước cất pha tiêm và sau đó pha loãng thêm với nước cất pha tiêm hoặc một trong các dung dịch tiêm truyền sau: Sodium chloride 0,9%; Glucose 5%; Lactate Ringer; Sodium chloride 0,45% & Glucose 5%. Truyền tĩnh mạch trong vòng 15 đến 30 phút.
- Việc hoàn nguyên/pha loãng phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn. Dung dịch phải được kiểm tra bằng mắt thường đối với các tiểu phân dạng hạt và sự đổi màu trước khi sử dụng. Chỉ nên sử dụng dung dịch nếu dung dịch trong suốt và không có dạng hạt tự do.
- Chỉ sử dụng một lần. Đổ bỏ phần dung dịch không sử dụng.

Liều dùng:

Liều khuyến cáo cho người lớn là 3 – 12 g ampicillin/sulbactam tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn, chia thành các liều bằng nhau mỗi 6 – 8 giờ/lần.

✓ *Trẻ em:*

Đối với trẻ em trên 2 tuổi, liều khuyến cáo là 150 mg/kg/ngày (ampicillin 100 mg/kg/ngày + sulbactam 50 mg/kg/ngày). Liều điều trị nên được chia thành 3 hoặc 4 lần.

Không nên tiêm bắp cho trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ dưới 2 tuổi. Thuốc chỉ được chỉ định sử dụng qua đường tĩnh mạch theo các chỉ dẫn sau:

- Đối với trẻ sơ sinh trên 2 tuần tuổi, trẻ nhỏ và trẻ dưới 2 tuổi: liều khuyến cáo là 150 mg/kg/ngày (ampicillin 100 mg/kg/ngày + sulbactam 50 mg/kg/ngày). Liều điều trị nên được chia thành 3 hoặc 4 lần.

- Đối với trẻ sơ sinh trong 1 tuần tuổi: liều khuyến cáo 75 mg/kg/ngày (tương đương với ampicillin 50 mg/kg/ngày + sulbactam 25 mg/kg/ngày). Liều điều trị được chia làm 2 lần.

✓ *Người cao tuổi:* thuốc tiêm ampicillin/sulbactam có thể được sử dụng cho người cao tuổi theo liều lượng thông thường mà không có phòng ngừa đặc biệt.

✓ *Dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật:* tiêm 1,5 – 3 g ampicillin/sulbactam lúc gây mê, để thuốc có đủ thời gian đạt nồng độ hiệu quả trong huyết thanh và mô trong suốt quá trình phẫu thuật. Trong trường hợp phẫu thuật kéo dài, có thể dùng một liều khác trong 3 – 4 giờ. Việc sử dụng ampicillin/sulbactam thường được ngừng 24 giờ sau phẫu thuật trừ khi có chỉ định một liệu trình điều trị.

✓ *Sử dụng ở bệnh nhân suy thận:* ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút) động học thải trừ của sulbactam và ampicillin bị ảnh hưởng tương tự nhau và do đó, tỷ lệ nồng độ của hai thuốc trong huyết tương không đổi cho dù chức năng thận thế nào. Nên giảm số lần tiêm ampicillin/sulbactam ở những bệnh nhân này, giống như khi sử dụng ampicillin. Liều khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận:

Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	Khoảng cách liều
> 30	6 – 8 giờ
15 – 30	12 giờ
5 – 14	24 giờ
< 5	48 giờ

Sulbactam và ampicillin đều được loại bỏ khỏi hệ tuần hoàn với mức độ như nhau bằng cách thẩm phân máu. Do đó nên dùng ampicillin/sulbactam ngay sau khi thẩm phân và sau đó mỗi 48 giờ cho đến lần thẩm phân tiếp theo.

✓ *Sử dụng cho bệnh nhân suy gan:* liều khuyến cáo thông thường.

Thời gian điều trị: thời gian điều trị tùy thuộc vào tiến trình điều trị của bệnh. Thời gian điều trị thông thường từ 5 – 14 ngày tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn. Trong trường hợp nghiêm trọng, việc điều trị có thể được tiếp tục trong thời gian dài. Việc điều trị nên được tiếp tục trong 48 giờ sau khi hết sốt và các triệu chứng bệnh đã mất.

Chống chỉ định:

- Bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (như sốc phản vệ hoặc hội chứng Stevens-Johnson) với ampicillin, sulbactam hoặc các kháng sinh beta-lactam khác (như các penicillin, cephalosporin).
- Bệnh nhân có tiền sử vàng da ứ mật/rối loạn chức năng gan liên quan đến thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong (phản vệ) đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với penicillin. Những phản ứng này dễ xảy ra ở bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicillin và/hoặc phản ứng quá mẫn với nhiều dị nguyên. Đã có báo cáo về những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicillin bị các phản ứng nghiêm trọng khi điều trị với cephalosporin. Trước khi điều trị với penicillin, cần phải hỏi kỹ tiền sử dị ứng trước đó liên quan đến penicillin, cephalosporin, và các dị nguyên khác. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, phải ngừng thuốc ngay và có biện pháp điều trị thích hợp.
- Phản ứng phản vệ nghiêm trọng cần điều trị cấp cứu bằng adrenaline. Oxygen, các steroid tiêm tĩnh mạch và thông thoáng đường thở, bao gồm cả đặt nội khí quản cũng được thực hiện khi cần thiết.
- Thuốc có thể gây phản ứng da nghiêm trọng, như hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), hội chứng

- Stevens-Johnson (SJS), viêm da tróc vảy, ban đỏ đa dạng, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP). Nếu bệnh nhân xuất hiện phát ban da cần phải được theo dõi chặt chẽ và ngừng dùng thuốc nếu tổn thương tiến triển.
- Rối loạn chức năng gan, bao gồm viêm gan và vàng da ứ mật đã được phát hiện có liên quan đến việc sử dụng thuốc này. Độc tính trên gan thường có thể phục hồi, tuy nhiên, trường hợp tử vong đã được báo cáo. Định kỳ theo dõi chức năng gan ở những bệnh nhân bị suy gan.
 - Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo với hầu hết các kháng sinh, bao gồm ampicillin/sulbactam, với mức độ nghiêm trọng có thể từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Điều trị với các kháng sinh làm thay đổi hệ vi khuẩn bình thường ở ruột dẫn đến sự phát triển quá mức *C. difficile*.
 - *C. difficile* sản xuất độc tố A và B góp phần làm phát triển CDAD. Các chủng *C. difficile* sản xuất nhiều độc tố là nguyên nhân gây tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, vì các nhiễm khuẩn này có thể khó chữa khi dùng các liệu pháp kháng sinh và có thể cần phải cắt bỏ ruột. Cần phải cân nhắc đến khả năng bị CDAD ở tất cả bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng kháng sinh. Cần ghi bệnh án cẩn thận do đã có báo cáo CDAD xảy ra tới hơn 2 tháng sau khi điều trị bằng kháng sinh.
 - Nếu nghi ngờ hoặc khẳng định CDAD, những thuốc kháng sinh đang sử dụng không có tác dụng trực tiếp chống lại *C. difficile* cần phải được ngừng lại. Truyền dịch và điện giải thích hợp, bổ sung protein, điều trị kháng sinh đối với *C. difficile*, và đánh giá phẫu thuật nên được tiến hành theo chỉ định lâm sàng.
 - Tỷ lệ cao bệnh nhân bị bệnh bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn dùng ampicillin bị phát ban da. Do đó, các kháng sinh nhóm ampicillin không nên được sử dụng ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Ở bệnh nhân được điều trị với ampicillin/sulbactam, nên lưu ý đến khả năng bội nhiễm với nấm bệnh là nấm hoặc vi khuẩn trong quá trình điều trị. Nếu bội nhiễm xảy ra (thường liên quan đến *Pseudomonas* hoặc *Candida*), nên ngừng dùng thuốc và tiến hành liệu pháp điều trị thích hợp.
 - Kê đơn ampicillin/sulbactam khi chưa có bằng chứng hoặc nghi ngờ mạnh mẽ về nhiễm khuẩn hoặc điều trị dự phòng dường như không mang lại lợi ích cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn đề kháng với thuốc.
 - Bệnh nhân nên được tư vấn rằng các thuốc kháng sinh bao gồm ampicillin/sulbactam chỉ nên được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn, không được dùng để điều trị nhiễm virus (như cảm lạnh). Khi kê đơn ampicillin/sulbactam để điều trị nhiễm khuẩn, bệnh nhân nên được tư vấn rằng mặc dù thông thường sẽ sớm thấy tốt hơn trong quá trình điều trị, bệnh nhân vẫn phải dùng thuốc theo đúng chỉ định. Bỏ liều hoặc không hoàn thành đủ thời gian điều trị có thể làm giảm hiệu quả điều trị ngay lập tức và làm tăng nguy cơ vi khuẩn phát triển khả năng đề kháng thuốc, dẫn đến không thể điều trị với ampicillin/sulbactam hoặc các thuốc kháng sinh khác trong tương lai.
 - Nên đánh giá định kỳ các chức năng của hệ cơ quan, bao gồm chức năng thận, gan và hệ tạo máu trong thời gian điều trị kéo dài (hơn 14 ngày). Việc theo dõi rất quan trọng ở trẻ sơ sinh và các bệnh nhi khác.
 - Sử dụng ampicillin/sulbactam dẫn đến nồng độ ampicillin cao trong nước tiểu. Nồng độ cao ampicillin trong nước tiểu gây phản ứng dương tính giả khi xét nghiệm sự có mặt glucose trong nước tiểu bằng Clinitest, dung dịch Benedict hoặc dung dịch Fehling. Khuyến cáo nên xét nghiệm glucose bằng phương pháp phản ứng oxy hóa glucose bằng enzyme (như Clinistix hoặc Testape).
 - Sau khi sử dụng ampicillin ở phụ nữ mang thai, tăng thoái qua nồng độ huyết tương của tổng lượng estriol liên hợp, estriol – glucuronide, estradiol và estrone liên hợp đã được ghi nhận. Tác động này cũng xảy ra đối với ampicillin/sulbactam.
 - Sử dụng ampicillin có thể làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống. Có thể cần phải sử dụng bổ sung các biện pháp tránh thai không chứa hormon.
 - Ampicillin/sulbactam 2 g/1 g có chứa 10 mmol (230 mg) sodium. Do đó, cần thận trọng khi dùng cho các bệnh nhân đang trong chế độ ăn kiêng muối.

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

Phụ nữ có thai:

Dữ liệu trên số lượng hạn chế của các trường hợp mang thai bị phơi nhiễm cho thấy không có tác dụng

phụ của ampicillin và sulbactam đối với thai kỳ hoặc sức khỏe của thai nhi/trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, thiếu dữ liệu về sự phơi nhiễm trong 3 tháng đầu mang thai. Trong các nghiên cứu trên động vật với ampicillin và sulbactam, không quan sát thấy khả năng gây quái thai. Không nên dùng ampicillin/sulbactam trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Phụ nữ cho con bú:

Ampicillin và sulbactam được bài tiết qua sữa mẹ. Mặc dù sự bài tiết của hai thuốc là thấp, tiêu chảy và nhiễm nấm ở màng nhầy và dị ứng mẫn cảm cũng có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ. Quyết định tiếp tục/ngừng cho con bú hoặc tiếp tục/ngừng điều trị bằng ampicillin/sulbactam nên tính đến lợi ích của việc cho con bú và lợi ích của điều trị ampicillin/sulbactam cho người mẹ.

Khả năng sinh sản:

Trong các nghiên cứu trên động vật, ampicillin và sulbactam không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

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

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc của ampicillin và sulbactam. Tuy nhiên, người bệnh cần lưu ý do các tác dụng không mong muốn, khả năng phản ứng có thể giảm.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc:

- Acetylsalicylic acid, indometacin và phenylbutazone: làm giảm bài tiết các penicillin.
- Các kháng sinh hoặc tác nhân hóa trị khác: ampicillin/sulbactam không nên kết hợp với các thuốc hóa trị hoặc các kháng sinh diệt khuẩn như các tetracycline, erythromycin, các sulphonamide hoặc chloramphenicol do có thể làm giảm hiệu quả.
Các aminoglycoside bị bất hoạt *in vitro* bởi ampicillin: do đó tránh trộn lẫn các aminoglycoside với ampicillin/sulbactam trong dung dịch tiêm truyền. Nếu cần điều trị đồng thời cả hai thuốc, nên tiêm ở các vị trí khác nhau trong khoảng thời gian cách nhau ít nhất là 1 giờ.
- Allopurinol: ở những người bị gút đang điều trị bằng allopurinol, việc điều trị đồng thời với ampicillin/sulbactam làm tăng khả năng xảy ra các phản ứng trên da.
- Thuốc chống đông: những thay đổi về kết tập tiểu cầu và thời gian prothrombin được quan sát thấy khi dùng penicillin tiêm có thể tăng lên khi dùng đồng thời với thuốc chống đông.
- Methotrexate: việc sử dụng đồng thời methotrexate và các penicillin dẫn đến giảm độ thanh thải của methotrexate và do đó gây ngộ độc methotrexate. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ và nên cân nhắc tăng liều và kéo dài thời gian sử dụng leucovorin.
- Probenecid: việc sử dụng đồng thời với probenecid dẫn đến nồng độ ampicillin/sulbactam trong huyết thanh và nồng độ ampicillin trong mật cao hơn và kéo dài hơn do ức chế thải trừ qua thận (bài tiết ở ống thận).
- Thuốc tránh thai chứa hormon: trong quá trình điều trị với các aminopenicillin, độ tin cậy về tác dụng tránh thai của thuốc tránh thai hormon có thể bị ảnh hưởng trong một số trường hợp hiếm hoi. Do đó, khuyến cáo sử dụng thêm các phương pháp tránh thai khác không chứa hormon.

Tương kỵ của thuốc:

Thuốc này không được trộn lẫn với các thuốc khác ngoại trừ những thuốc được đề cập trong mục Cách dùng.

Không nên sử dụng đồng thời các hoạt chất hoặc dung dịch sau đây để hoàn nguyên/pha loãng:

- Ampicillin/sulbactam không được trộn lẫn với các dung dịch chứa các thành phần máu hoặc protein.
- Do sự tương kỵ hóa học giữa các penicillin và các aminoglycoside, làm mất hoạt tính của các aminoglycoside, không nên trộn lẫn ampicillin/sulbactam với các aminoglycoside trong ống tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền. Hai thuốc nên được sử dụng ở các vị trí khác nhau trong khoảng thời gian cách nhau ít nhất một giờ.
- Kháng sinh khác (ví dụ: các aminoglycoside).
- Các thuốc sau đây cũng tương kỵ và do đó nên được dùng riêng: metronidazole; các dẫn xuất của tetracycline tiêm như oxytetracycline, rolitetracycline và doxycycline; thiopental sodium; prednisolone; procaine 2%; suxamethonium chloride và noradrenaline. Các dấu hiệu dễ nhận thấy

của sự tương kỵ là kết tủa, đục hoặc đổi màu.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$:

- Rối loạn chung và tình trạng cơ địa: sau khi tiêm bắp có thể bị đau ở chỗ tiêm.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$:

- Rối loạn hệ tiêu hóa: buồn nôn, nôn, chướng bụng và tiêu chảy có thể xảy ra. Nếu tiêu chảy nặng và dai dẳng, cần nghĩ đến khả năng bị viêm đại tràng giả mạc liên quan đến kháng sinh, có thể điều trị suốt đời. Do đó, trong những trường hợp này nên ngưng dùng ampicillin/sulbactam ngay lập tức và bắt đầu liệu pháp điều trị thích hợp (ví dụ vancomycin 250 mg uống 4 lần/ngày). Chống chỉ định dùng thuốc ức chế nhu động ruột.
- Rối loạn chung và tình trạng cơ địa: sau khi tiêm tĩnh mạch có thể bị viêm tĩnh mạch hoặc đau tại chỗ tiêm. Tiêu chảy.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR \leq 1/100$:

- Rối loạn hệ thần kinh: chóng mặt và đau đầu. Phản ứng độc thần kinh (chuột rút) trong các trường hợp viêm màng não hoặc động kinh, đặc biệt là sau khi dùng thuốc liều cao và suy giảm chức năng thận.
- Rối loạn da và mô dưới da: phát ban, ngứa và các phản ứng da khác. Phát ban do ampicillin giống như sởi, điển hình (ngoại ban liên quan đến ampicillin) xảy ra từ 5 đến 11 ngày sau khi bắt đầu điều trị, không nhất thiết phải loại trừ việc điều trị tiếp theo với các dẫn xuất của penicillin.

Hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR \leq 1/1000$:

- Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn như nổi mề đay, sốt, dát sần có thể xảy ra. Nếu các triệu chứng xảy ra, nên ngưng thuốc và hỏi ý kiến bác sĩ. Phản ứng tức thì dưới dạng nổi mề đay thường cho thấy dị ứng với penicillin và cần ngừng điều trị. Các phản ứng quá mẫn cấp tính nghiêm trọng có thể xuất hiện như: phù mắt, sưng lưỡi, sưng thanh quản làm hẹp đường thở, phản ứng da nghiêm trọng như lupus ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), nhịp tim nhanh, khó thở, sốt do thuốc, tăng bạch cầu ái toan, bệnh huyết thanh, bệnh thiếu máu tán huyết, viêm mạch dị ứng và viêm thận, hạ huyết áp, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ. Khi xuất hiện những dấu hiệu này, cần hỗ trợ y tế ngay lập tức. Nấm da và penicillin có thể chung đặc tính kháng nguyên, do đó phản ứng quá mẫn sau lần tiếp xúc thứ hai cũng có thể xảy ra ngay cả khi sử dụng penicillin lần đầu ở một người hiện đang có hoặc trước đây bị nhiễm nấm da.
- Rối loạn thận và hệ tiết niệu: viêm thận kẽ, tình thể niệu do tiêm tĩnh mạch liều cao.
- Rối loạn chung và tình trạng cơ địa: như các kháng sinh đường tiêm khác, đau tại chỗ tiêm đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch được báo cáo là tác dụng phụ chính. Ở một số bệnh nhân, viêm tĩnh mạch hoặc phản ứng ở vùng tiêm có thể xảy ra. Suy nhược, buồn ngủ. Các phản ứng có hại thường liên quan đến sử dụng ampicillin đơn độc cũng có thể đôi khi xảy ra với phối hợp ampicillin/sulbactam: đau khớp, viêm miệng, lưỡi đổi màu đen, mất bạch cầu hạt, phù mạch do di truyền, viêm da tróc vảy và hồng ban đa dạng cũng như xảy ra sốc phản vệ do quá mẫn với penicillin.

Rất hiếm gặp, $ADR \leq 1/10000$:

- Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết: các thay đổi về huyết học như thiếu máu tán huyết có thể phục hồi, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan và giảm bạch cầu. Suy giảm đông máu.
- Rối loạn gan mật: tăng transaminase thoáng qua và có hồi phục (SGOT[ALT]), SGPT [AST]), tăng bilirubin máu, xét nghiệm chức năng gan bất thường, vàng da.
- Rối loạn cơ xương và mô liên kết: tăng nhẹ và thoáng qua creatinephosphokinase (CPK).

Chưa biết tần số:

- Nhiễm và nhiễm khuẩn: sự phát triển quá mức của vi khuẩn không nhạy cảm.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Dùng quá liều có thể gây ra các triệu chứng tương ứng với tác dụng không mong muốn của ampicillin/sulbactam. Trong những trường hợp như vậy, những tác dụng không mong muốn được mô tả này có thể được quan sát thường xuyên hơn và ở dạng nghiêm trọng hơn. Với liều lượng rất cao,

kháng sinh beta-lactam có thể gây co giật (động kinh). Vì ampicillin và sulbactam có thể được loại bỏ bằng cách thẩm phân máu, trong trường hợp quá liều, có thể đạt được sự đào thải cao hơn bằng thẩm phân máu ở bệnh nhân suy thận.

Cách xử trí:

- An thần bằng diazepam để điều trị co giật do dùng quá liều.

Thông tin về dược lý, lâm sàng:

Dược lực học:

Nhóm dược lý: phối hợp các penicillin, bao gồm chất ức chế beta-lactamase

Mã ATC: J01CR01

Cơ chế hoạt động:

- Ampicillin là một aminopenicillin bán tổng hợp, không đề kháng beta-lactamase. Sulbactam là chất ức chế beta-lactamase có cấu trúc tương tự như của ampicillin và các penicillin khác.
- Cơ chế hoạt động của ampicillin dựa trên sự ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn (trong giai đoạn tăng trưởng) thông qua việc ức chế các protein liên kết với penicillin (PBPs) như transpeptidases. Và cho kết quả là diệt khuẩn.
- Khi kết hợp với sulbactam, sự bất hoạt của ampicillin bởi một số beta-lactamase sẽ bị ức chế. Sulbactam bảo vệ ampicillin khỏi bị phân hủy bởi hầu hết các beta-lactamase của staphylococci và các beta-lactamase được mã hóa plasmid (ví dụ: TEM, OXA) và một số beta-lactamase mã hóa nhiễm sắc thể của vi khuẩn gram âm. Các beta-lactamase này có ở *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis* và *Haemophilus influenzae*. Phổ kháng khuẩn của ampicillin được mở rộng bao gồm các vi khuẩn có beta-lactamase bị ức chế bởi sulbactam.

Mối quan hệ PK/PD:

- Hiệu quả phụ thuộc chủ yếu vào khoảng thời gian mà mức hoạt tính của ampicillin duy trì trên nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vi khuẩn.

Cơ chế đề kháng: đề kháng ampicillin/sulbactam do những cơ chế sau:

- Bất hoạt bởi các beta-lactamase: ampicillin/sulbactam không có hoạt tính chống lại vi khuẩn sản xuất beta-lactamase mà không bị ức chế bởi sulbactam.
- Giảm ái lực của PBPs đối với ampicillin: sự đề kháng mắc phải của *pneumococci* và các loại *streptococci* khác đối với ampicillin/sulbactam là do sự biến đổi của PBPs hiện có do đột biến. Các *staphylococci* kháng methicillin (oxacillin) đề kháng do sự hình thành bổ sung của PBP giảm ái lực với ampicillin và tất cả các kháng sinh beta-lactam khác.
- Sự xâm nhập không đủ của ampicillin qua thành tế bào của vi khuẩn gram âm có thể dẫn đến không đủ ức chế PBPs.
- Ampicillin có thể được loại ra khỏi tế bào một cách chủ động bằng cơ chế bơm ngược.

Đề kháng chéo một phần hoặc hoàn toàn ampicillin/sulbactam với penicillin, cephalosporin và các beta-lactam khác/phối hợp thuốc ức chế beta-lactamase.

Phổ kháng khuẩn:

Vi khuẩn thường nhạy cảm:

- Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (nhạy cảm với methicillin), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm các chủng trung gian penicillin), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococci* nhóm "Viridans".
- Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella spp*.
- Vi khuẩn khác: *Gardnerella vaginalis*.

Vi khuẩn mà đề kháng mắc phải có thể là một vấn đề:

- Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*.
- Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*.

Vi khuẩn đề kháng tự nhiên:

- Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Staphylococcus aureus* (kháng methicillin).

- Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Vi khuẩn khác: *Chlamydia spp.*, *Chlamydophila spp.*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma urealyticum*.

Được động học:

Nồng độ cao trong huyết thanh đạt được đối với cả sau khi tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp ampicillin/sulbactam. Kết quả nghiên cứu được động học trên tình nguyện viên cho thấy nồng độ thuốc trong huyết thanh được liệt kê trong bảng dưới đây phụ thuộc vào thời gian, liều dùng, đường dùng:

Đường dùng	Liều dùng	15 phút	30 phút	1 giờ	2 giờ	4 giờ	6 giờ	8 giờ
Tiêm bắp	0,25g sulb.	6	7	6	3	1	0,3	0,1
	+ 0,5g amp.	9	12	12	6	2	0,4	0,2
Tiêm bắp	0,5g sulb.	8	11	12	8	3	1	0,4
	+ 1g amp.	10	16	17	13	4	1	0,6
Tiêm tĩnh mạch	0,5g sulb.	21	15	9	4	1	0,4	0,1
	+ 1g amp.	39	28	14	6	1	0,4	0,2
Tiêm tĩnh mạch	1g sulb.	51	37	21	9	2	0,7	0,3
	+ 2g amp.	95	65	33	12	3	1	0,4

Nồng độ trung bình của huyết thanh (mg/l)

Nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi tiêm tĩnh mạch cao hơn so với tiêm bắp ampicillin/sulbactam; sinh khả dụng của ampicillin/sulbactam trên thực tế tuyệt đối sau khi tiêm bắp.

Ampicillin/sulbactam cũng được phân bố nhanh chóng vào phần lớn các mô, dịch cơ thể và dịch tiết.

Thời gian bán thải của cả ampicillin và sulbactam là khoảng 1 giờ ở người trẻ và khoảng 2 giờ ở người cao tuổi. Khoảng 80% của cả 2 chất được thải trừ qua thận trong 8 giờ sau khi dùng một liều duy nhất ampicillin/sulbactam. Dùng đồng thời sulbactam và ampicillin không gây ra sai lệch trong các thông số động học liên quan về mặt lâm sàng của hai chất so với khi sử dụng riêng lẻ.

Quy cách đóng gói:

- Hộp 1 lọ
- Hộp 10 lọ.

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

Điều kiện bảo quản:

Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Nên tiêm, truyền dung dịch thuốc ngay sau khi pha.

Hạn dùng:

Thuốc bột pha tiêm: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Dung dịch tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch sau khi pha: Trong vòng 1 giờ sau khi pha.

Dung dịch truyền tĩnh mạch sau khi pha:

Dung môi pha loãng	Nồng độ (Ampicillin + Sulbactam)	Thời gian sử dụng (giờ)	
		25°C	4°C
Nước cất pha tiêm	45 mg/ml	8	
	45 mg/ml		48
	30 mg/ml		72
Sodium chloride 0,9%	45 mg/ml	8	
	45 mg/ml		48
	30 mg/ml		72
Glucose 5%	30 mg/ml	2	

	30 mg/ml		4
	3 mg/ml	4	
Lactate Ringer	45 mg/ml	8	
	45 mg/ml		24
Sodium chloride 0,45% & Glucose 5%	3 mg/ml	4	
	15 mg/ml		4

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:
CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA - DƯỢC PHẨM MEKOPHAR
Số 297/5 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Tp. Hồ Chí Minh.

Ngày 10 tháng 10 năm 2023

Giám Đốc Chất Lượng



DS. Trần Trung Ngôn

