

301/82

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 05/.../.../2013

Control/Lot No.: (Sô lô SX): xxxx
Mfg. Date: (NSX): xx/xx/xx
Expiry Date: (HĐ): xx/xx/xx

20A4042953

Thuốc bán theo đơn

Sulperazone*
1 gm
sulbactam sodium/
cefoperazone sodium

PRESCRIPTION ONLY

- DO NOT EXCEED PRESCRIBED DOSAGE
- KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN
- READ THE INSTRUCTION THOROUGHLY BEFORE USE

Indication, Contraindications,
Dosage and Precaution:
Please see enclosed leaflet

Chỉ định, Chống chỉ định, Cách dùng,
Các dấu hiệu lưu ý. Xin xem kỹ tờ
hướng dẫn sử dụng

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
TRƯỚC KHI DÙNG

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

Hộp 1 lọ 1g

Mỗi lọ bột pha tiêm và khuôn chứa
tương đương 0.5 g sulbactam và
0.5 g cefoperazone

TIÊM BÁP/ TIÊM TRUYỀN TĨNH MẠCH

Bột pha tiêm

The contents of the vial should be reconstituted with sterile water for injection.

Each ml of solution contains the equivalent of 125 mg of sulbactam and 125 mg of cefoperazone.

Store below 30°C.
(Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C)

Mfg. Specification - Manufacturer

Manufactured by: (Sản xuất bởi):
HAUPT PHARMA LATINA S.R.L.
Borgo San Michele S.S. 156, Km 47,
600-04100 Latina, Italy

* Trademark

SDK: XX-XXXX-XX

DNNK: XXXXX

Sulperazone*
1 gm
sulbactam sodium/
cefoperazone sodium

Sterile equivalent to
0.5 gram of sulbactam and
0.5 gram of cefoperazone

IM/ IV

Powder for injection

FL/S30





PANTONE 541



PANTONE 277



PANTONE 320

Construction No. :
Mfg. Date :
Expiry Date :



Sulperazone
1 gm
sulbactam sodium/
cefoperazone sodium

Sterile equivalent to
0.5 gram of sulbactam and
0.5 gram of cefoperazone

Powder for injection

Size 75 x 30 mm



Pfizer (Thailand) Limited
Pharmaceutical Division
1000 Sukhumvit Road, 21st Floor
Nong Prue, Bang Na District, Bangkok 10260, Thailand
Tel: 02-261-1000
Fax: 02-261-1001
E-mail: info@pfizer.co.th

LPD Title: Sulbactam Sodium/Cefoperazone Sodium LPD date: Apr 24, 2012
Country: Vietnam
Reference CDS version: 179 Reference CDS date: October 18, 2007

SULPERAZONE

Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc bán theo đơn.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Không dùng quá liều đã được chỉ định.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN SẢN PHẨM: SULPERAZONE

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

Kết hợp sulbactam natri/cefoperazone natri được bào chế dưới dạng bột khô pha tiêm có tỉ lệ 1:1 sulbactam/cefoperazone tự do.

Sulbactam natri là một dẫn chất từ nhân penicillin cơ bản. Đây là một chất ức chế men betalactamase không hồi phục chỉ dùng đường tiêm. Về mặt hóa học sulbactam natri là muối penicillinate sulphone natri. Mỗi gram sulbactam natri chứa 92 mg Na (4 mEq). Sulbactam ở dạng bột tinh thể màu trắng ngà tan mạnh trong nước. Trọng lượng phân tử là 255,22.

Cefoperazone natri là một kháng sinh bán tổng hợp cephalosporin phổ rộng chỉ dùng đường tiêm. Có 34 mg Na (1,5 mEq) trong mỗi gram cefoperazone natri. Cefoperazone ở dạng bột tinh thể màu trắng, tan dễ dàng trong nước. Trọng lượng phân tử là 667,65.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Lọ thuốc bột pha tiêm tỉ lệ 1:1 chứa 500 mg sulbactam và 500 mg cefoperazone.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị

Đơn trị liệu:

Sulbactam/cefoperazone chỉ định trong những trường hợp nhiễm khuẩn do những vi khuẩn nhạy cảm sau đây:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp (trên và dưới)
- Nhiễm khuẩn đường niệu (trên và dưới)
- Viêm phúc mạc, viêm túi mật, viêm đường mật và các nhiễm khuẩn trong ổ bụng khác
- Nhiễm khuẩn huyết
- Viêm màng não



LPD Title: Sulbactam Sodium/Cefoperazone Sodium LPD date: Apr 24, 2012
Country: Vietnam
Reference CDS version: 179 Reference CDS date: October 18, 2007

- Nhiễm khuẩn da và mô mềm
- Nhiễm khuẩn xương khớp
- Viêm vùng chậu, viêm nội mạc tử cung, bệnh lậu, và các trường hợp nhiễm khuẩn sinh dục khác

Điều trị kết hợp:

Do sulbactam/cefoperazone có phổ kháng khuẩn rộng nên chỉ cần sử dụng đơn thuần cũng có thể điều trị hữu hiệu hầu hết các trường hợp nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, sulbactam/cefoperazone có thể dùng kết hợp với những kháng sinh khác nếu cần. Khi kết hợp với aminoglycoside (Xem mục 6.2 Tương kỵ *Aminoglycosides*) phải kiểm tra chức năng thận trong suốt đợt điều trị (xem mục 4.2 Liều lượng và cách dùng – *Sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận*).

4.2. Liều dùng và cách dùng

Liều dùng ở người lớn

Liều dùng hàng ngày của sulbactam/cefoperazone khuyến cáo ở người lớn là:

Loại tỉ lệ	SBT/CPZ (g)	Hoạt tính Sulbactam (g)	Hoạt tính Cefoperazone (g)
1:1	2,0 – 4,0	1,0 – 2,0	1,0 – 2,0

Liều dùng được chỉ định 12 giờ mỗi lần và được chia thành các liều bằng nhau.

Trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng có thể tăng liều dùng hàng ngày của sulbactam/cefoperazone loại tỉ lệ 1:1 đến 8 g (tức 4 g cefoperazone hoạt tính). Bệnh nhân dùng loại tỉ lệ 1:1 có thể cần dùng thêm cefoperazone đơn thuần. Liều dùng được chỉ định cách 12 giờ một lần và được chia thành các liều bằng nhau.

Liều dùng hàng ngày tối đa khuyến cáo của sulbactam là 4g.

Sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan

Xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận

Chế độ liều dùng của sulbactam/cefoperazone nên điều chỉnh ở bệnh nhân giảm chức năng thận rõ rệt (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) để bù trừ sự giảm thanh thải sulbactam. Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 15-30 ml/phút nên dùng tối đa 1g sulbactam 12 giờ mỗi lần (liều sulbactam tối đa hàng ngày 2 g), với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút nên dùng tối đa 500 mg sulbactam cách 12 giờ một lần (liều sulbactam tối đa hàng ngày 1g). Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, có thể cần chỉ định thêm cefoperazone.

LPD Title: Sulbactam Sodium/Cefoperazone Sodium LPD date: Apr 24, 2012
Country: Vietnam
Reference CDS version: 179 Reference CDS date: October 18, 2007

Dược động học của sulbactam thay đổi đáng kể do thâm phân. Thời gian bán hủy trong huyết tương của cefoperazone giảm nhẹ trong quá trình thâm phân. Vì vậy, cần cho thuốc sau khi thâm phân.

Sử dụng ở người cao tuổi

Xem mục 5.2 Các đặc tính dược động học

Sử dụng ở trẻ em

Liều dùng hàng ngày của sulbactam/cefoperazone được khuyến cáo cho trẻ em như sau:

Loại tỉ lệ	SBT/CPZ mg/kg/ngày	Hoạt tính Sulbactam mg/kg/ngày	Hoạt tính Cefoperazone mg/kg/ngày
1:1	40 - 80	20 - 40	20 - 40

Liều dùng được chỉ định cách 6-12 giờ một lần và liều được chia thành các liều bằng nhau.

Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng hay ít đáp ứng, có thể tăng liều lên đến 160 mg/kg/ngày loại tỉ lệ 1:1. Nên chia liều thành 2-4 liều bằng nhau (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng – *Sử dụng ở trẻ sơ sinh* và mục 5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng – *Sử dụng trong nhi khoa*)

Sử dụng ở trẻ sơ sinh

Đối với trẻ sơ sinh 1 tuần tuổi nên cho thuốc cách 12 giờ một lần. Liều dùng tối đa hàng ngày của sulbactam trong nhi khoa không nên vượt quá 80 mg/kg/ngày.

Dùng đường tĩnh mạch

Khi truyền ngắt quãng, mỗi lọ sulbactam/cefoperazone phải được pha với lượng thích hợp (xem mục 6.6 Hướng dẫn sử dụng – Pha thuốc) dung dịch Dextrose 5%, Natri clorid pha tiêm 0,9% hoặc nước vô khuẩn dùng pha tiêm và sau đó pha loãng thành 20 ml với cùng dung dịch pha thuốc để truyền trong 15-60 phút.

Ringer lactate là dung dịch thích hợp cho truyền tĩnh mạch, nhưng không dùng để pha thuốc lúc đầu (xem mục 6.2 Tính tương kỵ – Dung dịch Ringer lactate và mục 6.6 Hướng dẫn sử dụng – *Dung dịch Ringer lactate*)

Nếu tiêm tĩnh mạch, mỗi lọ thuốc cũng được pha như trên và tiêm ít nhất trong 3 phút.

Tiêm bắp

Lidocaine hydrochlorid 2% là dung dịch thích hợp để chỉ định tiêm bắp, nhưng không dùng để pha thuốc lúc đầu (xem mục 6.2 Tính tương kỵ – *Lidocaine* và mục 6.6 Hướng dẫn sử dụng – *Lidocaine*)

LPD Title: Sulbactam Sodium/Cefoperazone Sodium LPD date: Apr 24, 2012
Country: Vietnam
Reference CDS version: 179 Reference CDS date: October 18, 2007

4.3. Chống chỉ định

Chống chỉ định sulbactam/cefoperazone ở bệnh nhân đã biết có dị ứng với penicillin, sulbactam, cefoperazone hoặc với bất kì kháng sinh thuộc nhóm cephalosporins.

4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Tăng mẫn cảm

Các phản ứng quá mẫn (phản vệ) nghiêm trọng đôi khi gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng beta-lactam hay cephalosporin. Các phản ứng này thường xảy ra ở bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với nhiều loại kháng nguyên khác nhau. Nếu xảy ra phản ứng quá mẫn, nên ngưng thuốc và điều trị thích hợp.

Khi xảy ra phản ứng phản vệ nặng, phải cấp cứu ngay bằng epinephrine. Nếu cần thiết, phải đồng thời hồi sức tích cực bằng oxy, steroid tiêm tĩnh mạch, thông đường thở kể cả đặt nội khí quản.

Sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan

Cefoperazone thải trừ chủ yếu qua dịch mật. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan và/hoặc tắc mật, thời gian bán hủy trong huyết thanh của cefoperazone kéo dài và thải trừ qua nước tiểu tăng. Ngay cả những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng, nồng độ điều trị của cefoperazone cũng đạt được trong dịch mật và thời gian bán hủy chỉ tăng 2 – 4 lần.

Ở những bệnh nhân bị tắc mật nặng, bệnh gan nặng, hoặc rối loạn chức năng thận đi kèm với một trong các tình trạng này thì phải điều chỉnh lại liều.

Ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan và suy thận cùng lúc, phải theo dõi nồng độ cefoperazone trong huyết tương và phải điều chỉnh liều nếu cần. Trong những trường hợp này, khi dùng quá liều 2 g cefoperazone/ngày phải theo dõi sát nồng độ trong huyết tương.

Tổng quát

Giống như những kháng sinh khác, một vài bệnh nhân bị thiếu vitamin K khi điều trị bằng cefoperazone. Cơ chế có lẽ là do ức chế khuẩn chí đường ruột (gut flora) bình thường giúp tổng hợp vitamin K. Những người có nguy cơ cao là những bệnh nhân ăn uống kém, giảm hấp thu (ví dụ bệnh xơ hóa nang) và đang trong chế độ nuôi ăn đường tĩnh mạch lâu ngày. Ở những bệnh nhân này và bệnh nhân dùng thuốc chống đông, phải theo dõi thời gian prothrombin và dùng thêm vitamin K.

Cũng như các kháng sinh khác, nếu dùng thuốc lâu ngày, có thể xảy ra tình trạng quá sản của những vi sinh vật không nhạy với sulbactam/cefoperazone. Do đó, phải theo dõi sát bệnh nhân trong suốt đợt điều trị. Cũng như với mọi loại thuốc tác dụng toàn thân khác, nên kiểm tra định kỳ các rối loạn chức năng cơ quan khi điều trị kéo dài: gồm cả thận, gan, và hệ thống tạo máu. Điều này đặc biệt quan trọng với trẻ sơ sinh nhất là trẻ sinh non và các trẻ em khác.

Tiêu chảy do *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* associated diarrhea – CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng đối với hầu hết các chất kháng khuẩn, bao gồm sulbactam natri/cefoperazone natri, và độ nghiêm trọng có thể từ tiêu chảy nhẹ đến viêm ruột kết dẫn



LPD Title: Sulbactam Sodium/Cefoperazone Sodium LPD date: Apr 24, 2012
Country: Vietnam
Reference CDS version: 179 Reference CDS date: October 18, 2007

đến từ vong. Điều trị bằng các chất kháng khuẩn sẽ làm thay đổi quần thể vi sinh tự nhiên của ruột dẫn tới sự phát triển quá mức của *C. difficile*.

Clostridium difficile sinh ra độc tố A và B góp phần làm phát triển tiêu chảy do *Clostridium difficile*. Các chủng *C. difficile* sinh nhiều độc tố là nguyên nhân làm 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 kết. Cần phải nghĩ đến tiêu chảy do *Clostridium difficile* ở tất cả các bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Cần theo dõi bệnh sử cẩn thận vì đã có báo cáo về tiêu chảy do *Clostridium difficile* xảy ra trong hơn 2 tháng sau khi điều trị bằng kháng sinh.

Sử dụng ở trẻ em

Sulbactam/cefoperazone được sử dụng hiệu quả ở trẻ em. Thuốc chưa được nghiên cứu rộng rãi ở trẻ sinh non hay trẻ sơ sinh. Vì vậy, trước khi điều trị cho trẻ sinh non và trẻ sơ sinh phải cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra (Xem mục 5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng – *Sử dụng trong nhi khoa*).

Cefoperazone không chiếm chỗ của bilirubin đã gắn kết với protein huyết tương.

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

Rượu

Khi bệnh nhân dùng rượu trong thời gian sử dụng cefoperazone và ngay cả trong vòng 5 ngày sau khi ngưng cefoperazone, đã báo cáo gặp phản ứng mô tả bởi đỏ mặt, đỏ mồm, nhức đầu và nhịp tim nhanh. Khi dùng những cephalosporin khác, đôi khi cũng bị phản ứng tương tự và do vậy cần cảnh báo trước cho bệnh nhân biết về việc uống bia rượu trong thời gian điều trị với sulbactam/cefoperazone. Đối với những bệnh nhân phải nuôi ăn bằng ống hoặc đường tĩnh mạch, tránh dùng dung dịch có ethanol.

Tương tác giữa thuốc và xét nghiệm cận lâm sàng

Xét nghiệm đường niệu có thể bị dương tính giả khi dùng dung dịch Benedict hoặc Fehling.

4.6. Sử dụng cho phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú

Dùng trong thai kỳ

Nghiên cứu sinh sản trên chuột dùng liều cao hơn lên tới 10 lần ở người cho thấy không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản và không gây quái thai. Sulbactam và cefoperazone có qua nhau thai. Tuy nhiên vẫn chưa có nghiên cứu đầy đủ trên phụ nữ có thai. Vì nghiên cứu trên súc vật không thể giúp đoán trước tất cả các phản ứng trên người, nên tránh dùng thuốc trong thai kỳ trừ khi thật cần thiết.

Dùng trong thời kỳ cho con bú

Cefoperazone và sulbactam được bài tiết qua sữa mẹ rất ít. Tuy nhiên phải lưu ý khi sử dụng sulbactam/cefoperazone ở người đang cho con bú dù cả hai chất sulbactam và cefoperazone rất ít qua sữa mẹ.



LPD Title: Sulbactam Sodium/Cefoperazone Sodium LPD date: Apr 24, 2012
Country: Vietnam
Reference CDS version: 179 Reference CDS date: October 18, 2007

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Nghiên cứu lâm sàng với sulbactam/cefoperazone cho thấy thuốc hầu như không ảnh hưởng lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Nói chung Sulbactam/cefoperazone dung nạp tốt. Phần lớn các tác dụng ngoại ý thường là nhẹ hay trung bình và sẽ hết khi tiếp tục điều trị. Dữ liệu lâm sàng thu được từ các nghiên cứu so sánh và không so sánh trên gần 2500 bệnh nhân quan sát thấy:

Đường tiêu hóa: Cũng như các kháng sinh khác, phần lớn các tác dụng ngoại ý khi dùng sulbactam/cefoperazone thường là trên đường tiêu hóa. Phân lỏng hoặc tiêu chảy 3,9% tiếp theo sau là buồn nôn và nôn 0,6%.

Phản ứng da: Giống như các penicillin và cephalosporin khác, tác dụng ngoại ý do tăng mẫn cảm là nổi sẩn đỏ 0,6% và mề đay 0,08%. Phản ứng dễ xảy ra ở người có tiền sử dị ứng, đặc biệt là dị ứng với penicillin.

Huyết học: Bạch cầu trung tính có thể giảm nhẹ 0,4% (5/1131). Giống như những kháng sinh họ beta-lactam khác, khi điều trị lâu dài có thể bị giảm bạch cầu trung tính 0,5% (9/1696). Ở một số bệnh nhân, test Coombs dương tính khi điều trị bằng cephalosporin 5,5% (15/269). Có báo cáo giảm hemoglobin 0,9% (13/1416) và hematocrit 0,9% (13/1409) phù hợp với y văn khi điều trị bằng cephalosporin. Tăng bạch cầu ái toan 3,5% (40/1130) và giảm tiểu cầu máu 0,8% (11/1414) thoáng qua cũng có thể xảy ra. Giảm prothrombin máu cũng đã được báo cáo 3,8% (10/262).

Các tác dụng ngoại ý khác: Nhức đầu 0,04%, sốt 0,5%, đau nơi tiêm 0,08% và rét run 0,04%.

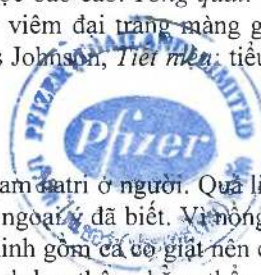
Xét nghiệm bất thường: Tăng tạm thời xét nghiệm chức năng gan SGOT 5,7% (94/1638), SGPT 6,2% (95/1529), phosphatase kiềm 2,4% (37/1518) và bilirubin 1,2% (12/1040).

Phản ứng tại chỗ: Sulbactam/Cefoperazone dung nạp tốt khi dùng đường tiêm bắp. Đôi khi có đau thoáng qua sau khi tiêm bắp. Giống như những penicillin và cephalosporin khác, tiêm truyền tĩnh mạch sulbactam/cefoperazone bằng ống truyền có thể gây viêm tĩnh mạch 0,1% tại vị trí tiêm truyền ở một vài bệnh nhân.

Sau khi thuốc lưu hành, các tác dụng ngoại ý sau đây đã được báo cáo: *Tổng quát:* phản ứng phản vệ (gồm cả sốc), *Tim mạch:* Tụt huyết áp, *Tiêu hóa:* viêm đại tràng màng giả, *Huyết học:* giảm bạch cầu, *Da/Phần phụ:* ngứa, hội chứng Stevens Johnson, *Tiết niệu:* tiểu máu, và *Mạch máu:* viêm mạch.

4.9 Quá liều

Có ít thông tin về ngộ độc cấp cefoperazone natri và sulbactam natri ở người. Quá liều có thể gây ra những biểu hiện quá mức biểu hiện của các tác dụng ngoại ý đã biết. Vì nồng độ beta-lactam cao trong dịch não tủy có thể gây các tác dụng thần kinh gồm cả co giật nên cần lưu ý. Vì cả cefoperazone và sulbactam đều loại được khỏi quá trình lưu thông bằng thẩm lọc được



LPD Title: Sulbactam Sodium/Cefoperazone Sodium LPD date: Apr 24, 2012
Country: Vietnam
Reference CDS version: 179 Reference CDS date: October 18, 2007

nên có thể dùng biện pháp này để thải thuốc khỏi cơ thể khi có quá liều ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận.

5. Các đặc tính dược lý học

5.1 Đặc tính dược lực học:

Thành phần kháng khuẩn của sulbactam/cefoperazone là cefoperazone, một kháng sinh cephalosporin thế hệ 3, có tác động chống lại các vi sinh vật nhạy cảm ở giai đoạn nhân lên bằng cách ức chế sự tổng hợp mucopeptid vách tế bào. Sulbactam không có tác động kháng khuẩn hữu ích ngoại trừ trên *Neisseriaceae* và *Acinetobacter*. Tuy nhiên nghiên cứu sinh hóa với các hệ thống ngoài tế bào vi khuẩn (cell-free bacterial systems) cho thấy sulbactam là một chất ức chế không hồi phục trên đa số các men betalactamase quan trọng do các vi khuẩn kháng thuốc beta-lactam sinh ra.

Khả năng của sulbactam giúp ngăn cản các vi khuẩn kháng thuốc phá hủy các penicillin và cephalosporin đã được xác định qua các nghiên cứu trên vi khuẩn dùng các dòng kháng thuốc, cho thấy sulbactam có khả năng cộng hưởng rõ rệt với các penicillin và cephalosporin. Vì sulbactam có thể gắn kết với một số protein gắn kết của penicillin, các dòng vi khuẩn nhạy cảm cũng trở nên nhạy cảm hơn đối với sulbactam/cefoperazone hơn là với cefoperazone đơn thuần.

Phối hợp sulbactam và cefoperazone có hoạt tính chống lại tất cả các vi khuẩn nhạy cảm với cefoperazone. Hơn nữa phối hợp này mang lại tác dụng cộng hưởng (nồng độ ức chế tối thiểu được giảm đến 4 lần so với nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc thành phần) chống lại nhiều loại vi khuẩn như:

Haemophilus influenzae
Loài *Bacteroides*
Loài *Staphylococcus*
Acinetobacter calcoaceticus
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Proteus mirabilis
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Citrobacter diversus



Sulbactam/cefoperazone có tác động invitro trên nhiều loại vi khuẩn có tầm quan trọng trên lâm sàng như:

Vi khuẩn gram dương:

Staphylococcus aureus, cả dòng sinh men và không sinh men penicillinase
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae (trước là *Diplococcus pneumoniae*)
Streptococcus pyogenes (beta-hemolytic streptococci nhóm A)
Streptococcus agalactiae (beta-hemolytic streptococci nhóm B)

LPD Title: Sulbactam Sodium/Cefoperazone Sodium LPD date: Apr 24, 2012
Country: Vietnam
Reference CDS version: 179 Reference CDS date: October 18, 2007

Những dòng beta-hemolytic streptococci khác
Nhiều dòng *Streptococcus faecalis* (enterococcus)

Vi khuẩn Gram âm:

Escherichia coli
Loài *Klebsiella*
Loài *Enterobacter*
Loài *Citrobacter*
Haemophilus influenzae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Morganella morganii (trước là *Proteus morganii*)
Providencia rettgeri (trước là *Proteus rettgeri*)
Loài *Providencia*
Loài *Serratia* (gồm cả *S. marcescens*)
Loài *Salmonella* và *Shigella*
Pseudomonas aeruginosa và vài loài *Pseudomonas* khác
Acinetobacter calcoaceticus
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Bordetella pertussis
Yersinia enterocolitica

Vi khuẩn yếm khí:

Trực khuẩn Gram âm (gồm cả *Bacteroides fragilis*, loài *Bacteroides* khác, và loài *Fusobacterium*)
Cầu khuẩn gram dương và gram âm (bao gồm *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* và loài *Veillonella*)
Trực khuẩn Gram dương (bao gồm *Clostridium*, *Eubacterium* và loài *Lactobacillus*)

Sau đây là bảng ranh giới xác định độ nhạy cảm của sulbactam/cefoperazone:

Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC), (mcg/ml tính theo nồng độ cefoperazone)	
Nhạy cảm	≤16
Trung gian	17-63
Kháng	≥64
Kích thước vùng đĩa kháng sinh nhạy cảm, mm (Kirby-Bauer)	
Nhạy cảm	≥21
Trung gian	16-20
Kháng	≤15

LPD Title: Sulbactam Sodium/Cefoperazone Sodium LPD date: Apr 24, 2012
Country: Vietnam
Reference CDS version: 179 Reference CDS date: October 18, 2007

Để xác định MIC, pha loãng dần sulbactam/cefoperazone theo tỉ lệ 1:1 hoặc 1:2 sulbactam/cefoperazone với phương pháp thạch hay canh cấy. Khuyến cáo dùng đĩa kháng sinh có 30 mcg sulbactam và 75 mcg cefoperazone. Nếu phòng xét nghiệm cho kết quả “nhạy cảm” tức là vi khuẩn gây bệnh rất có thể đáp ứng với sulbactam/cefoperazone. Nếu kết quả là “kháng”, vi khuẩn có lẽ sẽ không đáp ứng. Kết quả là “trung gian” gợi ý rằng vi khuẩn sẽ nhạy cảm với sulbactam/cefoperazone nếu liều cao hơn được sử dụng hay nếu tình trạng nhiễm khuẩn chỉ khu trú ở phần mô hay dịch cơ thể có thể đạt được nồng độ kháng sinh cao.

Sau đây là các giới hạn khi làm test kiểm chứng trên đĩa 30 mcg sulbactam/75 mcg cefoperazone:

Dòng kiểm chứng	Kích thước vùng đĩa
<i>Acinetobacter</i> spp., ATCC 43498	26 - 32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ATCC 27853	22 - 28
<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922	27 - 33
<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923	23 - 30

5.2 Các đặc tính dược động học:

Khoảng 84 % liều sulbactam và 25% liều cefoperazone trong phối hợp sulbactam/cefoperazone sử dụng được thải trừ qua đường thận. Phần lớn lượng cefoperazone còn lại được thải trừ qua mật. Sau khi tiêm sulbactam/cefoperazone, thời gian bán hủy trung bình của sulbactam là 1 giờ trong khi của cefoperazone là 1,7 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết thanh tỉ lệ với liều dùng. Các giá trị này cũng tương tự như các giá trị đã được biết của riêng từng chất khi dùng đơn độc.

Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh sau khi dùng 2g sulbactam/cefoperazone (1 g sulbactam, 1g cefoperazone) tiêm tĩnh mạch sau 5 phút là 130,2 mcg/ml cho sulbactam và 236,8 mcg/ml cho cefoperazone. Điều này chứng tỏ sulbactam có thể tích phân bố cao hơn ($V_d = 18,0-27,6$ L) so với cefoperazone ($V_d = 10,2-11,3$ L).

Sau khi tiêm bắp 1,5 g sulbactam/cefoperazone (0,5 g sulbactam/1 g cefoperazone), nồng độ đỉnh trong huyết thanh của sulbactam và cefoperazone đạt được sau 15 phút – 2 giờ. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh của sulbactam và cefoperazone đạt được sau 15 phút-2 giờ. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh là 19,0 mcg/ml cho sulbactam và 64,2 mcg/ml cho cefoperazone.

Cả sulbactam và cefoperazone phân bố tốt vào nhiều mô và dịch cơ thể bao gồm cả dịch mật, túi mật, da, ruột thừa, vòi trứng, buồng trứng, tử cung và các nơi khác.

Không có bằng chứng về tương tác dược động học thuốc giữa sulbactam và cefoperazone khi được sử dụng dưới dạng phối hợp sulbactam/cefoperazone.

LPD Title: Sulbactam Sodium/Cefoperazone Sodium LPD date: Apr 24, 2012
Country: Vietnam
Reference CDS version: 179 Reference CDS date: October 18, 2007

Sau khi dùng đa liều, không có thay đổi đáng kể về dược động học đối với cả 2 thành phần của sulbactam/cefoperazone và không thấy có tích tụ thuốc khi dùng cách 8-12 giờ một lần.

Sử dụng ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan

Xem mục 4.4 Lưu ý và thận trọng đặc biệt khi dùng.

Sử dụng ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận

Ở những bệnh nhân với các mức độ chức năng thận khác nhau khi chỉ định sulbactam/cefoperazone, độ thanh thải sulbactam tương quan rõ với độ thanh thải creatinine. Bệnh nhân suy chức năng thận hoàn toàn cho thấy có thời gian bán hủy sulbactam kéo dài rõ rệt (trung bình 6,9 và 9,7 giờ trong các nghiên cứu riêng biệt). Thẩm phân làm thay đổi đáng kể thời gian bán hủy, độ thanh thải toàn thân và thể tích phân bố của sulbactam. Không có thay đổi đáng kể về dược động học của cefoperazone ở các bệnh nhân suy thận.

Sử dụng ở người cao tuổi

Dược động học của sulbactam/cefoperazone đã được nghiên cứu trên người cao tuổi có tình trạng suy thận và có ảnh hưởng chức năng gan. Cả hai chất sulbactam và cefoperazone đều có thời gian bán hủy tăng, độ thanh thải giảm và thể tích phân bố tăng khi so với người tình nguyện khỏe mạnh. Dược động học của sulbactam tương quan rõ với mức độ suy thận trong khi với cefoperazone tương quan rõ với mức độ suy gan.

Sử dụng ở trẻ em

Các nghiên cứu thực hiện ở trẻ em cho thấy không có thay đổi đáng kể về dược động học của 2 thành phần sulbactam/cefoperazone so với người lớn. Thời gian bán hủy trung bình của sulbactam ở trẻ em là 0,91-1,42 giờ và của cefoperazone là 1,44-1,88 giờ.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Sử dụng ở trẻ em

Cefoperazone có tác dụng ngoại ý ở tất cả mọi liều trên tinh hoàn của chuột tiền dậy thì. Tiêm dưới da 1000 mg/kg/ngày (cao gấp 16 lần so với liều trung bình ở người lớn) gây giảm khối lượng tinh hoàn, ngưng sinh tinh trùng, giảm số lượng tế bào mầm và tạo không bào trong bào tương của tế bào Sertoli. Mức độ nghiêm trọng tùy thuộc vào liều dùng từ 100 tới 1000 mg/kg ngày. Liều thấp gây giảm không đáng kể tế bào tinh trùng. Những ảnh hưởng này không thấy ở chuột trưởng thành. Trong tất cả các trường hợp, những tổn thương mô học đều hồi phục, ngoại trừ tổn thương khi dùng liều cao nhất. Tuy nhiên, những nghiên cứu này không đánh giá được khả năng phát triển chức năng sinh sản ở chuột. Những ảnh hưởng này trên người chưa được xác định rõ.

LPD Title: Sulbactam Sodium/Cefoperazone Sodium LPD date: Apr 24, 2012
Country: Vietnam
Reference CDS version: 179 Reference CDS date: October 18, 2007

Khi cho sulbactam/cefoperazone (dạng tỉ lệ 1:1) tiêm dưới da chuột con sơ sinh trong 1 tháng, quan sát thấy có giảm trọng lượng tinh hoàn và ống dẫn tinh kém phát triển ở nhóm dùng 300+300 mg/kg/ngày. Vì có sự khác biệt lớn giữa các chuột con về mức độ phát triển tinh hoàn và vì cũng thấy có hiện tượng tinh hoàn kém phát triển ở nhóm chứng nên sự liên quan với thuốc không chắc chắn. Không quan sát thấy các kết quả tương tự ở chó con với liều 10 lần cao hơn liều trung bình của người lớn.

6. Các đặc tính được học

6.1 Danh mục tá dược

Không có.

6.2 Tương kỵ

Aminoglycosides

Dung dịch sulbactam/cefoperazone và aminoglycosides không nên pha với nhau vì không tương hợp vật lý. Nếu cần phải điều trị phối hợp sulbactam/cefoperazone và aminoglycoside (xem mục 4.1 Chỉ định – *Điều trị phối hợp*), có thể dùng cách truyền ngắt quãng xen kẽ nhau miễn là dùng đường truyền riêng biệt và đường truyền lần trước phải được súc kỹ với dung dịch pha thích hợp trước khi truyền lần tiếp theo. Nên nhớ rằng các liều sulbactam/cefoperazone nên được cho trong ngày càng cách xa liều aminoglycoside càng tốt.

Dung dịch Ringer lactate

Nên tránh pha khởi đầu với dung dịch Ringer lactate vì không tương hợp. Tuy nhiên phương pháp pha loãng 2 bước dùng nước pha tiêm pha loãng trước sẽ tạo ra một dung dịch tương hợp khi pha thêm với dung dịch Ringer lactate (xem mục 6.6 Hướng dẫn sử dụng – *Dung dịch Ringer lactate*).

Lidocaine

Nên tránh pha khởi đầu với dung dịch Lidocaine HCl 2% vì không tương hợp. Tuy nhiên phương pháp pha loãng 2 bước dùng nước pha tiêm pha loãng trước sẽ tạo ra một dung dịch tương hợp khi pha thêm với dung dịch Lidocaine HCl 2% (xem mục 6.6 Hướng dẫn sử dụng – *Dung dịch Lidocaine*).

6.3 Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C.

Dung dịch sau khi pha: bảo quản ở nhiệt độ phòng (15°C-30°C) và nên sử dụng trong vòng 24 giờ sau khi pha.

6.5 Tính chất và dung lượng đóng gói

Hộp 1 lọ 1g.

6.6 Hướng dẫn sử dụng

Cách pha thuốc



LPD Title: Sulbactam Sodium/Cefoperazone Sodium LPD date: Apr 24, 2012
Country: Vietnam
Reference CDS version: 179 Reference CDS date: October 18, 2007

Sulbactam/cefoperazone lọ 1,0 g

Tổng liều (g)	Tương đương liều sulb. + cefoperazone (g)	Thể tích dung môi	Nồng độ tối đa (mg/ml)
1.0	0.5 + 0.5	3.4	125 + 125

Sulbactam/cefoperazone tương hợp với nước pha tiêm, dextrose 5%, nước muối sinh lý, dextrose 5% trong nước muối sinh lý 0,225%, và dextrose 5% trong nước muối sinh lý với nồng độ 10 mg cefoperazone và 5 mg sulbactam mỗi ml cho tới 250 mg cefoperazone và 125 mg sulbactam mỗi ml.

Dung dịch Ringer Lactate

Nên dùng nước cất vô khuẩn pha tiêm để pha thuốc (xem mục 6.2 Tương kỵ – Dung dịch Ringer Lactate). Phải pha thuốc theo 2 bước, lần đầu dùng nước cất pha tiêm (như bảng trên) rồi pha thêm với dung dịch Ringer Lactate để có nồng độ sulbactam 5 mg/ml (dùng 2 ml dung dịch pha lần đầu thêm 50 ml dung dịch Ringer Lactate hay 4 ml dung dịch pha lần đầu thêm 100 ml dung dịch Ringer Lactate).

Dung dịch Lidocaine

Nên dùng nước cất vô khuẩn pha tiêm để pha thuốc (Xem mục 6.2 Tương kỵ – Dung dịch Lidocaine). Nếu muốn có nồng độ cefoperazone 250 mg/ml hay cao hơn, phải pha thuốc theo 2 bước lần đầu dùng nước cất pha tiêm (như bảng trên) rồi pha thêm với dung dịch Lidocaine để có dung dịch thuốc có nồng độ cefoperazone 250 mg và sulbactam 125 mg trong mỗi ml trong dung dịch lidocaine HCl nồng độ khoảng 0,5%.

Tiêu chuẩn thuốc thành phẩm: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất: Haupt Pharma Latina S.R.L., Borgo San Michele S.S. 156 km 47. 600 -04160 Latina, Ý.




PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh