

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TAZOBACT 2,25g

Thuốc bột pha tiêm

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thành phần công thức thuốc:

Mỗi lọ chứa:

Thành phần hoạt chất:

Piperacillin and Tazobactam for injection (8:1) (dưới dạng Piperacillin sodium + Tazobactam sodium)

Tương đương:

Piperacillin..... 2 g

Tazobactam..... 0,25 g

Thành phần tá dược: không có.

Dạng bào chế: Thuốc bột pha tiêm.

Mô tả sản phẩm:

Bột kết tinh trắng hoặc vàng nhạt, đóng trong lọ thủy tinh type II trong suốt, không màu, nút kín bằng nút cao su loại I màu xám và xiết nắp nhôm màu xám trắng, trên nắp có chốt nhựa màu xanh.

Chỉ định:

TAZOBACT 2,25g được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn ở người lớn và trẻ em trên 2 tuổi.

Người lớn và thanh thiếu niên:

- Viêm phổi nặng bao gồm viêm phổi mắc phải ở bệnh viện và viêm phổi liên quan đến thở máy.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng (bao gồm viêm bể thận).
- Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng (bao gồm cả nhiễm khuẩn bàn chân do bệnh đái tháo đường).

Điều trị cho bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết liên quan hoặc nghi ngờ có liên quan đến bất kì bệnh nhiễm khuẩn nào được liệt kê ở trên.

TAZOBACT 2,25g có thể được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kèm theo sốt, nghi ngờ do nhiễm khuẩn.

Lưu ý: Không khuyến cáo sử dụng thuốc này cho người lớn bị nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn *E. coli* và *K. pneumoniae* sản xuất β -lactamase phổ rộng (ESBL).

Trẻ em từ 2 đến 12 tuổi:

- Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng.

TAZOBACT 2,25g có thể được sử dụng để điều trị cho trẻ em bị giảm bạch cầu trung tính kèm theo sốt, nghi ngờ do nhiễm khuẩn.

Cần xem xét hướng dẫn chính thức về việc sử dụng kháng sinh hợp lý.

Cách dùng, liều dùng:

Cách pha thuốc, cách dùng:

Quá trình hoàn nguyên và pha loãng phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn. Trước khi sử dụng, dung dịch phải được kiểm tra bằng mắt thường về cặn hay dung dịch bị đổi màu. Chỉ nên sử dụng nếu dung dịch trong và không có cặn.

- **Tiêm truyền tĩnh mạch:**

Hoàn nguyên:

Mỗi lọ được pha trong 10 ml dung môi tương hợp như nước vô khuẩn pha tiêm*, dung dịch tiêm truyền Sodium chloride 0,9%, Glucose 5%. Lắc xoáy liên tục cho đến khi thuốc hòa tan. Khi lắc xoáy liên tục, nhìn chung việc hòa tan thành dung dịch xảy ra trong vòng 5 đến 10 phút.

*Thể tích nước vô khuẩn pha tiêm tối đa được khuyến cáo cho mỗi liều là 50 ml.

Dung dịch hoàn nguyên nên được rút ra khỏi lọ bằng ống tiêm. Khi hoàn nguyên theo hướng dẫn, các chất trong lọ được rút bằng ống tiêm sẽ cung cấp lượng piperacillin và tazobactam như trên nhãn.

Pha loãng:

Các dung dịch hoàn nguyên được pha loãng đến thể tích mong muốn (ví dụ 50 – 150 ml) bằng một

trong các dung môi tương hợp như: dung dịch tiêm truyền Sodium chloride 0,9%, Glucose 5%, Lactate Ringer.

- Dùng đồng thời với aminoglycoside:

+ Do các kháng sinh β -lactam làm mất hoạt tính của aminoglycoside trong thử nghiệm *in vitro*, khuyến cáo dùng TAZOBACT 2,25g và aminoglycoside riêng rẽ. Khi có chỉ định dùng đồng thời với aminoglycoside, TAZOBACT 2,25g và aminoglycoside cần được hoàn nguyên và pha loãng riêng rẽ.

+ Trong trường hợp cần sử dụng đồng thời, TAZOBACT 2,25g chỉ tương hợp khi truyền đồng thời bằng bộ truyền tĩnh mạch chữ Y với các aminoglycoside dưới các điều kiện như sau:

Aminoglycoside	Liều TAZOBACT 2,25g	Thể tích TAZOBACT 2,25g pha loãng (ml)	Khoảng nồng độ aminoglycoside* (mg/ml)	Dung dịch pha loãng được chấp nhận
Amikacin	2 g/0,25 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	Sodium chloride 0,9% hoặc Glucose 5%
Gentamicin	2 g/0,25 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	Sodium chloride 0,9% hoặc Glucose 5%

*Liều aminoglycoside nên được dựa trên cân nặng, tình trạng nhiễm khuẩn (nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng) và chức năng thận (độ thanh thải creatinine) của bệnh nhân.

Tính tương hợp của TAZOBACT 2,25g với các aminoglycoside khác chưa được thiết lập. Chỉ có nồng độ và dung dịch pha loãng của amikacin và gentamicin với các liều của TAZOBACT 2,25g được liệt kê ở bảng trên là đã được xác lập tính tương hợp khi dùng đồng thời thông qua bộ truyền tĩnh mạch chữ Y. Việc đưa thuốc đồng thời qua truyền tĩnh mạch chữ Y trong bất kỳ tình huống nào khác với liệt kê ở trên đều có thể dẫn đến mất hoạt tính aminoglycoside do TAZOBACT 2,25g.

- Bất kỳ sản phẩm thuốc chưa sử dụng hoặc vật liệu thải phải được xử lý theo yêu cầu của địa phương.
- Chỉ sử dụng một lần, hủy bỏ phần dung dịch không sử dụng.

Đường dùng:

TAZOBACT 2,25g được dùng bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch trong hơn 30 phút.

Liều dùng:

Liều dùng và tần suất sử dụng TAZOBACT 2,25g phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng, vị trí nhiễm khuẩn và các tác nhân gây bệnh.

Người lớn và thanh thiếu niên:

Nhiễm khuẩn:

- Liều thông thường: 4 g piperacillin/ 0,5 g tazobactam mỗi 8 giờ.
- Đối với viêm phổi mắc phải ở bệnh viện và nhiễm khuẩn ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, liều khuyến cáo: 4 g piperacillin/ 0,5 g tazobactam mỗi 6 giờ. Phác đồ này cũng có thể áp dụng để điều trị bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đặc biệt nghiêm trọng khác khi được chỉ định.

Bảng tóm tắt tần suất điều trị và liều khuyến cáo TAZOBACT 2,25g cho người lớn và thanh thiếu niên theo chỉ định hoặc tình trạng bệnh:

Tần suất điều trị	Chỉ định
Mỗi 6 giờ	Viêm phổi nặng Người lớn bị giảm bạch cầu trung tính kèm sốt, nghi ngờ do nhiễm khuẩn
Mỗi 8 giờ	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng (bao gồm viêm bể thận) Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng Nhiễm khuẩn da và mô mềm (bao gồm cả nhiễm khuẩn bàn chân do bệnh đái tháo đường)

Suy thận:

Liều tiêm tĩnh mạch phải được điều chỉnh theo mức độ suy thận (mỗi bệnh nhân cần phải được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu độc tính của thuốc, liều dùng và khoảng cách liều nên được điều chỉnh cho phù hợp).

Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	TAZOBACT 2,25g (Liều khuyến cáo)
> 40	Không cần chỉnh liều
20 – 40	Liều tối đa: 4g/0,5g mỗi 8 giờ
< 20	Liều tối đa: 4g/0,5g mỗi 12 giờ

Đối với bệnh nhân đang thẩm phân máu, nên dùng thêm một liều piperacillin/tazobactam 2g/0,25g sau mỗi lần thẩm phân, vì thẩm phân máu loại bỏ 30 – 50% piperacillin trong 4 giờ.

Suy gan:

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Người cao tuổi:

Không cần chỉnh liều ở người cao tuổi có chức năng thận bình thường hoặc độ thanh thải creatinine (CrCl) > 40 ml/phút.

Trẻ em (2 – 12 tuổi):

Nhiễm khuẩn:

Bảng tần suất điều trị và liều dùng trên mỗi kg cân nặng cho trẻ em từ 2 – 12 tuổi theo chỉ định hoặc tình trạng bệnh:

Liều dùng theo cân nặng và tần suất điều trị	Chỉ định/tình trạng
80 mg piperacillin/10 mg tazobactam/kg/mỗi 6 giờ	Trẻ em bị giảm bạch cầu trung tính kèm theo sốt, nghi ngờ do nhiễm khuẩn*
100 mg piperacillin/12,5 mg tazobactam/kg/mỗi 8 giờ	Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng*

*Liều tối đa không vượt quá 4g/0,5g trong hơn 30 phút.

Suy thận:

Liều tiêm tĩnh mạch phải được điều chỉnh theo mức độ suy thận (mỗi bệnh nhân cần phải được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu độc tính của thuốc, liều dùng và khoảng cách liều nên được điều chỉnh cho phù hợp).

Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	TAZOBACT 2,25g (Liều khuyến cáo)
> 50	Không cần chỉnh liều
≤ 50	70 mg piperacillin/8,75 mg tazobactam/kg, mỗi 8 giờ

Đối với trẻ em đang thẩm phân máu, nên dùng thêm một liều 40 mg piperacillin/5 mg tazobactam/kg sau mỗi lần thẩm phân.

Trẻ em dưới 2 tuổi:

Tính an toàn và hiệu quả của piperacillin/tazobactam ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được xác định.

Không có dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng.

Thời gian điều trị:

Thời gian điều trị thông thường cho hầu hết các chỉ định kéo dài khoảng 5 – 14 ngày. Tuy nhiên, thời gian điều trị tùy theo mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn, tác nhân gây bệnh và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cũng như sự phát triển của vi khuẩn.

Chống chỉ định:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc hay bất kỳ kháng sinh nào khác thuộc nhóm penicillin.
- Tiền sử phản ứng dị ứng cấp tính nghiêm trọng với bất kỳ kháng sinh β -lactam nào khác (như cephalosporin, monobactam hoặc carbapenem).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Việc lựa chọn piperacillin/tazobactam để điều trị cho từng bệnh nhân cần tính đến sự phù hợp của việc sử dụng penicillin bán tổng hợp phổ rộng dựa trên các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn và tỷ lệ đề kháng các kháng sinh phù hợp khác.
- Trước khi bắt đầu điều trị bằng TAZOBACT 2,25g, cần tìm hiểu kỹ về tiền sử các phản ứng quá mẫn của bệnh nhân với penicillin, các thuốc β -lactam khác (như cephalosporin, monobactam hay carbapenem) và các tác nhân gây dị ứng khác. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (phản ứng phản vệ/phản ứng dạng phản vệ (bao gồm cả sốc phản vệ)) đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng các penicillin, bao gồm cả piperacillin/tazobactam. Những phản ứng này có nhiều khả năng xảy ra ở những người có tiền sử nhạy cảm với nhiều dị nguyên. Bệnh nhân bị các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng phải ngừng dùng kháng sinh, có thể cần phải dùng epinephrine và các biện pháp cấp cứu khác.
- TAZOBACT 2,25g có thể gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên da, như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính. Trường hợp bệnh nhân bị phát ban da, cần theo dõi chặt chẽ và ngừng dùng TAZOBACT 2,25g nếu tổn thương tiến triển.
- Hội chứng thực bào máu (HLH) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng piperacillin/tazobactam, thường xảy ra sau khi điều trị kéo dài hơn 10 ngày. Hội chứng thực bào

máu là một hội chứng kích hoạt miễn dịch bệnh lý đe dọa tính mạng được đặc trưng bởi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của tình trạng viêm toàn thân nghiêm trọng (như sốt, gan lách to, tăng triglyceride huyết, giảm fibrinogen huyết, nồng độ ferritin huyết thanh cao, giảm tế bào máu và thực bào máu). Những bệnh nhân có các dấu hiệu sớm của hội chứng thực bào máu phải được đánh giá ngay lập tức. Nếu bệnh nhân được chẩn đoán mắc HLH, nên ngừng điều trị bằng piperacillin/tazobactam.

- Viêm đại tràng giả mạc do kháng sinh có thể biểu hiện bằng tình trạng tiêu chảy kéo dài, nghiêm trọng có thể đe dọa tính mạng. Các triệu chứng viêm đại tràng giả mạc có thể xuất hiện trong hoặc sau khi điều trị bằng kháng sinh. Trong những trường hợp này, nên ngừng sử dụng TAZOBACT 2,25g.
- Điều trị bằng TAZOBACT 2,25g có thể dẫn đến sự xuất hiện của các vi khuẩn kháng thuốc, có thể gây ra tình trạng bội nhiễm.
- Một số bệnh nhân có biểu hiện chảy máu khi dùng kháng sinh β -lactam. Đôi khi các phản ứng này có liên quan đến các bất thường của các xét nghiệm đông máu, như thời gian đông máu, kết tập tiểu cầu và thời gian prothrombin và nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân suy thận. Trường hợp xảy ra chảy máu, nên ngừng dùng kháng sinh và áp dụng biện pháp thích hợp.
- Có thể xảy ra tình trạng giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính, đặc biệt trong quá trình điều trị kéo dài. Do đó, cần kiểm tra định kỳ chức năng hệ tạo máu.
- Cũng như khi điều trị bằng các penicillin khác, các biến chứng thần kinh dưới dạng co giật có thể xảy ra khi dùng liều cao, đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Cảnh báo natri:

- Mỗi lọ TAZOBACT 2,25g chứa 130 mg natri, tương đương với 6,5% lượng natri tối đa được WHO khuyến cáo cho người lớn mỗi ngày là 2 g. Cần cân nhắc đối với những bệnh nhân đang áp dụng chế độ ăn hạn chế natri.
- Hạ kali huyết có thể xảy ra ở những bệnh nhân có lượng kali dự trữ thấp hoặc những bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc có thể làm giảm nồng độ kali. Nên kiểm tra định kỳ nồng độ điện giải ở những bệnh nhân này.

Suy thận

- Do có khả năng gây độc cho thận, piperacillin/tazobactam nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân thẩm phân máu. Liều tiêm tĩnh mạch và khoảng cách liều nên được điều chỉnh theo mức độ suy thận.
- Trong một phân tích thử cấp sử dụng dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm lớn, ngẫu nhiên có đối chứng đã đánh giá độ lọc cầu thận (GFR) sau khi cho bệnh nhân bị suy thận nặng sử dụng các kháng sinh thường dùng, kết quả cho thấy việc sử dụng piperacillin/tazobactam có liên quan đến tỷ lệ phục hồi GFR có thể thấp hơn so với khi dùng các kháng sinh khác. Từ đó kết luận rằng piperacillin/tazobactam là nguyên nhân gây chậm phục hồi chức năng thận ở những bệnh nhân này.
- Việc sử dụng kết hợp piperacillin/tazobactam và vancomycin có thể làm tăng tỷ lệ tổn thương thận cấp tính.

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

Phụ nữ có thai:

- Không có hoặc có rất ít dữ liệu về việc sử dụng piperacillin/tazobactam ở phụ nữ mang thai.
- Các nghiên cứu trên động vật cho thấy piperacillin/tazobactam có gây độc tính, nhưng không có bằng chứng về khả năng gây quái thai ở liều gây độc cho mẹ.
- Piperacillin và tazobactam qua nhau thai. Vì vậy, TAZOBACT 2,25g chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu có chỉ định rõ ràng, khi lợi ích vượt trội nguy cơ có thể xảy ra đối với người mẹ và thai nhi.

Phụ nữ cho con bú:

Piperacillin được thải trừ qua sữa mẹ ở nồng độ thấp, nồng độ tazobactam trong sữa mẹ chưa được nghiên cứu. Phụ nữ đang cho con bú chỉ nên được điều trị bằng piperacillin/tazobactam nếu lợi ích vượt trội nguy cơ có thể xảy ra đối với người mẹ và thai nhi.

Khả năng sinh sản:

Một nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cho thấy thuốc không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và giao phối sau khi tiêm phúc mạc tazobactam hoặc piperacillin/tazobactam.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc:

Thuốc giãn cơ không khử cực

Piperacillin dùng đồng thời với vecuronium làm kéo dài tác dụng phong bế thần kinh cơ của vecuronium. Do có cơ chế tác dụng tương tự nhau, tác dụng phong bế thần kinh cơ của bất kỳ chất giãn cơ không khử cực nào cũng có thể bị kéo dài khi sử dụng cùng piperacillin.

Thuốc chống đông máu

Khi dùng đồng thời với heparin, các thuốc chống đông máu đường uống và các thuốc khác có thể ảnh hưởng tới hệ thống đông máu bao gồm chức năng tiểu cầu, cần thực hiện thường xuyên hơn và theo dõi đều đặn các xét nghiệm đông máu thích hợp.

Methotrexate

Piperacillin có thể làm giảm thải trừ methotrexate, do vậy cần theo dõi nồng độ methotrexate trong huyết thanh của bệnh nhân để tránh ngộ độc thuốc.

Probenecid

Tương tự các penicillin khác, dùng đồng thời probenecid và piperacillin/tazobactam làm kéo dài thời gian bán thải và làm giảm độ thanh thải qua thận của cả piperacillin và tazobactam; tuy nhiên nồng độ đỉnh trong huyết tương của mỗi thuốc đều không bị ảnh hưởng.

Aminoglycoside

Piperacillin dùng đơn độc hoặc phối hợp với tazobactam đều không làm thay đổi đáng kể đến dược động học của tobramycin trên người có chức năng thận bình thường hoặc suy thận mức độ trung bình hoặc nhẹ. Dược động học của piperacillin, tazobactam và chất chuyển hoá M1 cũng không bị thay đổi đáng kể bởi tobramycin.

Sự bất hoạt của tobramycin và gentamicin gây ra bởi piperacillin đã được chứng minh ở những bệnh nhân suy thận nặng.

Vancomycin

- Các nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ tổn thương thận cấp tính tăng lên ở những bệnh nhân dùng đồng thời piperacillin/tazobactam và vancomycin so với chỉ dùng vancomycin đơn độc. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng tương tác phụ thuộc vào liều vancomycin.

- Không có tương tác dược động học nào được ghi nhận giữa piperacillin/tazobactam và vancomycin.

Ảnh hưởng lên kết quả các xét nghiệm lâm sàng

- Tương tự các penicillin khác, các phương pháp xác định glucose niệu không dùng enzyme có thể cho kết quả dương tính giả. Do đó, cần xác định glucose niệu bằng phương pháp enzyme khi điều trị bằng TAZOBACT 2,25g.

- Trường hợp đo protein niệu bằng hóa chất có thể dẫn đến kết quả dương tính giả. Phương pháp đo protein bằng que thử không bị ảnh hưởng.

- Xét nghiệm Coombs trực tiếp có thể cho kết quả dương tính.

- Đã có báo cáo về kết quả dương tính khi dùng test Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* enzyme immunoassay (EIA) trên bệnh nhân dùng piperacillin/tazobactam. Phản ứng chéo với các polysaccharide không thuộc *Aspergillus* và polyfuranoses với Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA đã được báo cáo.

- Các xét nghiệm cho kết quả dương tính được liệt kê ở trên ở những bệnh nhân dùng TAZOBACT 2,25g phải được xác định bằng các phương pháp chẩn đoán khác.

Tương kỵ của thuốc:

- Không được trộn lẫn TAZOBACT 2,25g với các sản phẩm thuốc khác ngoại trừ những thuốc được đề cập trong mục **Cách dùng, liều dùng**.

- Bất cứ khi nào dùng đồng thời TAZOBACT 2,25g với một kháng sinh khác (như các aminoglycoside), các thuốc phải được tiêm truyền riêng rẽ. Việc trộn kháng sinh β -lactam với một aminoglycoside trong thử nghiệm *in vitro* có thể dẫn đến bất hoạt aminoglycoside đáng kể.

- Không nên trộn TAZOBACT 2,25g với các thuốc khác trong cùng một ống tiêm hoặc cùng chai truyền dịch vì tính tương hợp chưa được xác định.

- Do không ổn định về hóa học, không dùng TAZOBACT 2,25g với các dung dịch chỉ chứa sodium bicarbonate.

- Không được thêm TAZOBACT 2,25g vào các chế phẩm máu hoặc albumin thủy phân.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo là tiêu chảy (tần suất 1/10).

Trong số các tác dụng không mong muốn, nghiêm trọng nhất là viêm đại tràng giả mạc và hoại tử biểu bì

nhiễm độc xảy ra ở 1 – 10 bệnh nhân trong số 10.000 bệnh nhân. Tần suất bệnh nhân bị giảm toàn thể huyết cầu, sốc phản vệ và hội chứng Stevens-Johnson không thể ước tính từ dữ liệu hiện có.

Tần suất được xác định như sau:

Rất thường gặp, $1/10 \leq ADR$

Tiêu hóa: tiêu chảy.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

- Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: nhiễm nấm candida*.
- Máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu, thiếu máu*.
- Tâm thần: mất ngủ.
- Thần kinh: đau đầu.
- Tiêu hóa: đau bụng, nôn, táo bón, buồn nôn, khó tiêu.
- Da và mô dưới da: phát ban, ngứa.
- Toàn thân và tại chỗ tiêm: sốt, phản ứng tại chỗ tiêm.
- Xét nghiệm: alanine aminotransferase tăng, aspartate aminotransferase tăng, tổng lượng protein giảm, albumin huyết giảm, xét nghiệm trực tiếp Coombs dương tính, tăng creatinine huyết, tăng phosphatase kiềm huyết, tăng urê huyết, thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa kéo dài.

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

- Máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ kali huyết.
- Thần kinh: co giật*.
- Mạch máu: hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch, viêm tắc tĩnh mạch, đỏ bừng mặt.
- Da và mô dưới da: hồng ban đa dạng*, nổi mề đay, phát ban dát sần*.
- Cơ xương và mô liên kết: đau khớp, đau cơ.
- Toàn thân và tại chỗ tiêm: ớn lạnh.
- Xét nghiệm: giảm glucose huyết, tăng bilirubin huyết, thời gian prothrombin kéo dài.

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

- Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: viêm đại tràng giả mạc.
- Máu và hệ bạch huyết: mất bạch cầu hạt.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: chảy máu cam.
- Tiêu hóa: viêm miệng.
- Da và mô dưới da: hoại tử biểu bì nhiễm độc*.

Tần suất chưa biết

- Máu và hệ bạch huyết: giảm toàn thể huyết cầu*, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu tán huyết*, tăng tiểu cầu*, tăng bạch cầu ái toan*.
- Miễn dịch: sốc phản vệ*, sốc dạng phản vệ*, phản ứng phản vệ*, phản ứng dạng phản vệ*, quá mẫn*.
- Tâm thần: mê sảng*.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: tăng bạch cầu ái toan, viêm phổi.
- Gan mật: viêm gan*, vàng da.
- Da và mô dưới da: hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, hội chứng phát ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)*, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)*, viêm da phỏng rộp, ban xuất huyết.
- Thận và tiết niệu: suy thận, viêm thận kẽ*.
- Xét nghiệm: thời gian chảy máu kéo dài, tăng γ -glutamyltransferase.

*ADR được xác định sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường.

Điều trị bằng piperacillin có liên quan đến việc tăng tỉ lệ sốt và phát ban ở bệnh nhân xơ nang.

Ảnh hưởng của kháng sinh nhóm β -lactam

Kháng sinh β -lactam, bao gồm piperacillin/tazobactam, có thể dẫn đến các biểu hiện của bệnh não và co giật.

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.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Đã có báo cáo sau khi lưu hành thuốc trên thị trường về tình trạng quá liều piperacillin/tazobactam. Phần lớn các triệu chứng, bao gồm nôn, buồn nôn, tiêu chảy cũng đã được báo cáo khi sử dụng ở liều khuyến

cáo thông thường. Bệnh nhân có thể bị kích thích thần kinh cơ hoặc co giật khi tiêm tĩnh mạch liều cao hơn khuyến cáo (đặc biệt nếu bệnh nhân bị suy thận).

Cách xử trí:

- Trong trường hợp quá liều, nên ngừng điều trị bằng piperacillin/tazobactam. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.
- Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.
- Trường hợp nồng độ piperacillin hoặc tazobactam trong huyết thanh quá cao có thể giảm bớt bằng phương pháp thẩm phân máu.

Thông tin về dược lý, lâm sàng:

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Kháng sinh sử dụng toàn thân, kết hợp của các penicillin và chất ức chế β -lactamase.

Mã ATC: J01CR05

Cơ chế tác dụng:

- Piperacillin là kháng sinh penicillin bán tổng hợp phổ rộng có tác dụng diệt khuẩn bằng cách ức chế cả quá trình tổng hợp vách và thành tế bào.
- Tazobactam, một β -lactam có cấu trúc liên quan đến penicillin, là chất ức chế nhiều β -lactamase gây ra tình trạng kháng penicillin và cephalosporin nhưng không ức chế enzyme AmpC hoặc metallo β -lactamase. Tazobactam mở rộng phổ kháng khuẩn của piperacillin, bao gồm các chủng vi khuẩn sản xuất β -lactamase có khả năng kháng piperacillin đơn độc.

Tương quan giữa dược động học và dược lực học (PD/PK):

Thời gian trên nồng độ ức chế tối thiểu ($T > MIC$) được coi là yếu tố dược lực học chính quyết định hiệu quả của piperacillin.

Cơ chế đề kháng:

Hai cơ chế chính của sự đề kháng piperacillin/tazobactam là:

- Bất hoạt piperacillin bởi các β -lactamase không bị ức chế bởi tazobactam, bao gồm β -lactamase loại B, C và D.
- Biến đổi protein liên kết penicillin (PBPs) làm giảm ái lực của piperacillin đối với phân tử đích trong vi khuẩn.

Ngoài ra, sự thay đổi trong tính thấm màng vi khuẩn, cũng như biểu hiện của các bơm đẩy thuốc ra ngoài có thể gây ra hoặc góp phần vào sự đề kháng piperacillin/tazobactam của vi khuẩn, đặc biệt ở vi khuẩn Gram âm.

Điểm gãy:

Điểm gãy của nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với piperacillin/tazobactam theo tiêu chuẩn EUCAST phiên bản 12.0, có hiệu lực từ ngày 1 tháng 1 năm 2022. Với mục đích kiểm tra độ nhạy cảm, nồng độ tazobactam được cố định ở mức 4 mg/l.

Vi khuẩn	Điểm gãy liên quan đến loài (Nhạy cảm $\leq$ / Đề kháng $>$), piperacillin (mg/l)
<i>Enterobacterales</i> (trước đây là <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$< 0,001/16^1$
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq^2$
<i>Enterococcus</i> spp.	$\leq^3$
<i>Streptococcus</i> nhóm A, B, C, G	$\leq^4$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq^5$
<i>Streptococci</i> nhóm viridans	$\leq^6$
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq^7$
<i>Bacteroides</i> spp. (trừ <i>B. thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> spp.	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> spp.	1/1
Điểm gãy không liên quan đến loài (PK/PD)	8/16

¹Đối với một số tác nhân kháng khuẩn, EUCAST đã giới thiệu các điểm giới hạn phân loại các vi sinh vật kiểu hoang dã (các vi sinh vật không có cơ chế kháng thuốc có thể phát hiện được về mặt kiểu hình đối với tác nhân) là "Nhạy cảm khi tăng phơi nhiễm (I)" thay vì "Nhạy cảm, phác đồ điều trị chuẩn (S)". Các điểm giới hạn nhạy cảm đối với các kết hợp vi sinh vật – tác nhân kháng khuẩn này được liệt kê là các điểm giới hạn tùy ý, "ngoài thang đo" với $S \leq 0,001$ mg/l.

²Hầu hết các *Staphylococci* đều tiết penicillinase, và một số đề kháng methicillin. Cơ chế nào cũng thể hiện *Staphylococci* đề kháng benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin và ticarcillin. *Staphylococci* nhạy cảm với benzylpenicillin và cefoxitin có thể được báo cáo là nhạy cảm với tất cả các penicillin. *Staphylococci* đề kháng benzylpenicillin nhưng nhạy cảm với cefoxitin thì nhạy cảm với sự kết hợp các chất ức chế β -lactamase, các isoxazolympenicillin (oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin and flucloxacillin) và nafcillin. Đối với các thuốc dùng đường uống, cần cẩn thận để các vị trí nhiễm khuẩn được tiếp xúc đủ với thuốc. *Staphylococci* kháng cefoxitin thì kháng tất cả các penicillin. *S. saprophyticus* nhạy cảm ampicillin là loài không mang gen *mecA* và nhạy cảm với ampicillin, amoxicillin và piperacillin (không có hoặc có chất ức chế β -lactamase).

³Có thể suy ra khả năng nhạy cảm với ampicillin, amoxicillin và piperacillin (có và không có chất ức chế β -lactamase) từ ampicillin. Tình trạng kháng ampicillin ít gặp ở *E. faecalis* (xác định bằng MIC) nhưng thường gặp ở *E. faecium*.

⁴Tính nhạy cảm của *Streptococcus* nhóm A, B, C và G với penicillin được suy ra từ tính nhạy cảm với benzylpenicillin ngoại trừ phenoxymethylpenicillin và các isoxazolympenicillin đối với *Streptococcus* nhóm B. *Streptococcus* nhóm A, B, C và G không tiết β -lactamase. Việc bổ sung chất ức chế β -lactamase không làm tăng thêm lợi ích lâm sàng.

⁵Thử nghiệm sàng lọc bằng đĩa oxacillin 1µg hoặc thử nghiệm MIC benzylpenicillin sẽ được sử dụng để loại trừ các cơ chế kháng β -lactam. Khi sàng lọc là âm tính (vùng ức chế oxacillin ≥ 20 mm hoặc MIC benzylpenicillin $\leq 0,06$ mg/l), tất cả các tác nhân β -lactam có điểm giới hạn lâm sàng, bao gồm cả những tác nhân có "Ghi chú" có thể được báo cáo là nhạy cảm mà không cần thử nghiệm thêm, ngoại trừ cefaclor, nếu được báo cáo, nên được báo cáo là "Nhạy cảm khi tăng phơi nhiễm" (I). *Streptococcus pneumoniae* không tiết β -lactamase. Việc bổ sung chất ức chế β -lactamase không làm tăng thêm lợi ích lâm sàng. Tính nhạy cảm được suy ra từ ampicillin (MIC hoặc đường kính vùng ức chế).

⁶Đối với các chủng phân lập nhạy cảm với benzylpenicillin, có thể suy ra tính nhạy cảm từ benzylpenicillin hoặc ampicillin. Đối với các chủng phân lập kháng benzylpenicillin, tính nhạy cảm được suy ra từ ampicillin.

⁷Tính nhạy cảm có thể được suy ra từ amoxicillin – acid clavulanic.

Tính nhạy cảm:

Tỷ lệ kháng thuốc có thể thay đổi theo vùng địa lý và thời gian đối với các chủng vi khuẩn chọn lọc và nên có thông tin về tình trạng kháng thuốc tại địa phương, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng. Khi cần thiết, nên tham khảo ý kiến của chuyên gia khi tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương đối với việc dùng thuốc trên ít nhất một số bệnh lý nhiễm khuẩn vẫn chưa rõ ràng.

Các chủng vi khuẩn nhạy cảm:

- Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecalis* (chỉ các chủng phân lập nhạy cảm với ampicillin hoặc penicillin), *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* (chỉ các chủng phân lập nhạy cảm với methicillin), *Staphylococcus* spp. âm tính với coagulase (chỉ các chủng phân lập nhạy cảm với methicillin), *Streptococcus agalactiae* (streptococci nhóm B)[†], *Streptococcus pyogenes* (streptococci nhóm A)[†].
- Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Citrobacter koseri*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*.
- Vi khuẩn Gram dương kỵ khí: *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., cầu khuẩn Gram dương kỵ khí^{††}.
- Vi khuẩn Gram âm kỵ khí: nhóm *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp.

Các chủng vi khuẩn có khả năng kháng thuốc:

- Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*[†], nhóm *Streptococcus viridans*[†].
- Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp.,

Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp.

Các chủng vi khuẩn đã kháng thuốc:

- Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Corynebacterium jeikeium*.
- Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Burkholderia cepacia*, *Legionella spp.*, *Ochrobactrum anthropi*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Các loại vi khuẩn khác: *Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae*.

*Streptococci không phải là vi khuẩn sản xuất β -lactamase, khả năng kháng thuốc do sự thay đổi trong các protein liên kết penicillin (PBPs), do đó các chủng phân lập chỉ nhạy cảm với piperacillin đơn độc. Chưa có báo cáo về tình trạng kháng penicillin ở *S. pyogenes*.

**Bao gồm *Anaerococcus, Finegoldia, Parvimonas, Peptoniphilus* và *Peptostreptococcus spp.*

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Nồng độ đỉnh của piperacillin và tazobactam sau khi tiêm truyền tĩnh mạch liều 4g/0,5g trong hơn 30 phút lần lượt là 298 $\mu\text{g/ml}$ và 34 $\mu\text{g/ml}$.

Phân bố:

- Cả piperacillin và tazobactam đều liên kết với protein huyết tương khoảng 30%. Sự liên kết protein của piperacillin hoặc tazobactam không bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của các hợp chất khác. Sự liên kết protein của chất chuyển hóa tazobactam là không đáng kể.
- Piperacillin/tazobactam phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể bao gồm niêm mạc ruột, túi mật, phổi, mật và xương. Nồng độ trung bình trong mô khoảng 50 – 100% so với nồng độ đạt được trong huyết tương. Giống như các penicillin khác, ở những người không bị viêm màng não, piperacillin/tazobactam phân bố vào dịch não tủy thấp.

Chuyển hóa:

Piperacillin được chuyển hóa thành dạng desethyl có hoạt tính kháng khuẩn yếu. Tazobactam chuyển hóa thành chất chuyển hóa duy nhất không có hoạt tính sinh học.

Thải trừ:

- Piperacillin và tazobactam được thải trừ qua thận thông qua quá trình lọc cầu thận và thải trừ ở ống thận.
- Piperacillin được thải trừ nhanh chóng dưới dạng không đổi, với 68% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu. Tazobactam và chất chuyển hóa của tazobactam được thải trừ chủ yếu qua thận, với 80% liều dùng được tìm thấy dưới dạng không đổi và phần còn lại dưới dạng chất chuyển hóa duy nhất. Piperacillin, tazobactam và desethyl piperacillin cũng được thải trừ qua mật.
- Sau khi dùng đơn liều hoặc đa liều piperacillin/tazobactam cho những người khỏe mạnh, thời gian bán thải trong huyết tương của piperacillin và tazobactam dao động từ 0,7 – 1,2 giờ và không bị ảnh hưởng bởi liều hoặc thời gian tiêm truyền. Thời gian bán thải của cả piperacillin và tazobactam đều tăng lên khi độ thanh thải thận giảm.
- Tazobactam không làm thay đổi đáng kể dược động học của piperacillin. Piperacillin có thể làm giảm tốc độ thải trừ của tazobactam.

Đối tượng đặc biệt:

- Thời gian bán thải của piperacillin và tazobactam tăng tương ứng khoảng 25% và 18% ở những bệnh nhân xơ gan so với người khỏe mạnh.
- Thời gian bán thải của piperacillin và tazobactam tăng khi độ thanh thải creatinine giảm. So với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, thời gian bán thải của piperacillin và tazobactam tăng lên tương ứng 2 lần và 4 lần ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 20 ml/phút.
- Thâm phân máu loại bỏ 30 – 50% piperacillin/tazobactam, cộng thêm với 5% liều tazobactam được loại bỏ dưới dạng chất chuyển hóa của tazobactam. Thâm phân phúc mạc loại bỏ khoảng 6% và 21% liều piperacillin và tazobactam tương ứng, và thêm tối đa 18% liều tazobactam dưới dạng chất chuyển hóa của tazobactam.

Trẻ em:

Trong phân tích dược động học quần thể, độ thanh thải ước tính ở bệnh nhân từ 9 tháng tuổi đến 12 tuổi là tương đương với người lớn, với giá trị trung bình là 5,64 (0,34) ml/phút/kg. Độ thanh thải piperacillin của trẻ từ 2 – 9 tháng tuổi ước tính bằng 80% giá trị trung bình nêu trên. Thể tích phân bố trung bình của piperacillin là 0,243 (0,011) l/kg và không phụ thuộc tuổi.

Bệnh nhân cao tuổi:

Thời gian bán thải trung bình của piperacillin và tazobactam ở người cao tuổi kéo dài tương ứng 32%

và 55% so với người trẻ tuổi. Sự khác biệt này có thể do thay đổi độ thanh thải creatinine liên quan tới tuổi tác.

Chứng tỏ:

Không có sự khác biệt về dược động học của piperacillin hoặc tazobactam giữa những người tình nguyện khỏe mạnh Châu Á (n = 9) và người da trắng (n = 9) khi dùng liều đơn 4 g/0,5 g.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:

- Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào trên người dựa vào các nghiên cứu thông thường về độc tính liều lặp lại và độc tính di truyền. Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư chưa được thực hiện với piperacillin/tazobactam.
- Một nghiên cứu về khả năng sinh sản nói chung ở chuột khi tiêm phúc mạc tazobactam hoặc kết hợp piperacillin/tazobactam cho thấy lứa đẻ giảm và số lượng con bị chậm hóa xương và biến thể xương sườn tăng lên, đồng thời gây độc tính đối với mẹ. Khả năng sinh sản của thế hệ F1 và sự phát triển phôi của thế hệ F2 không bị suy giảm.
- Các nghiên cứu về khả năng gây quái thai khi tiêm tĩnh mạch tazobactam hoặc kết hợp piperacillin/tazobactam ở chuột nhắt và chuột cống với liều gây độc cho mẹ cho kết quả trọng lượng thai nhi giảm nhẹ ở chuột cống, nhưng không thấy tác dụng gây quái thai.
- Sự phát triển của thai nhi trước và sau khi sinh bị suy yếu (nhẹ cân ở chuột con, tăng tỷ lệ chết lưu, tăng tỷ lệ tử vong ở chuột con) đồng thời có độc tính đối với mẹ sau khi dùng tazobactam theo đường phúc mạc hoặc kết hợp piperacillin/tazobactam ở chuột cống.

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:

- Thuốc bột pha tiêm: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.
- Dung dịch thuốc sau khi pha: xem mục *Hạn dùng*.

Hạn dùng:

- Thuốc bột pha tiêm: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Dung dịch sau khi pha: ổn định trong 12 giờ ở nhiệt độ 2 – 8°C.
- Nên tiêm, truyền dung dịch thuốc ngay sau khi pha.
- Không sử dụng thuốc hết hạn dùng.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA - DƯỢC PHẨM MEKOPHAR

Số 297/5 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Tp. Hồ Chí Minh.



Ngày 09 tháng 05 năm 2025

Tổng Giám Đốc



Ths. Phan Thị Lan Hương