

240/97

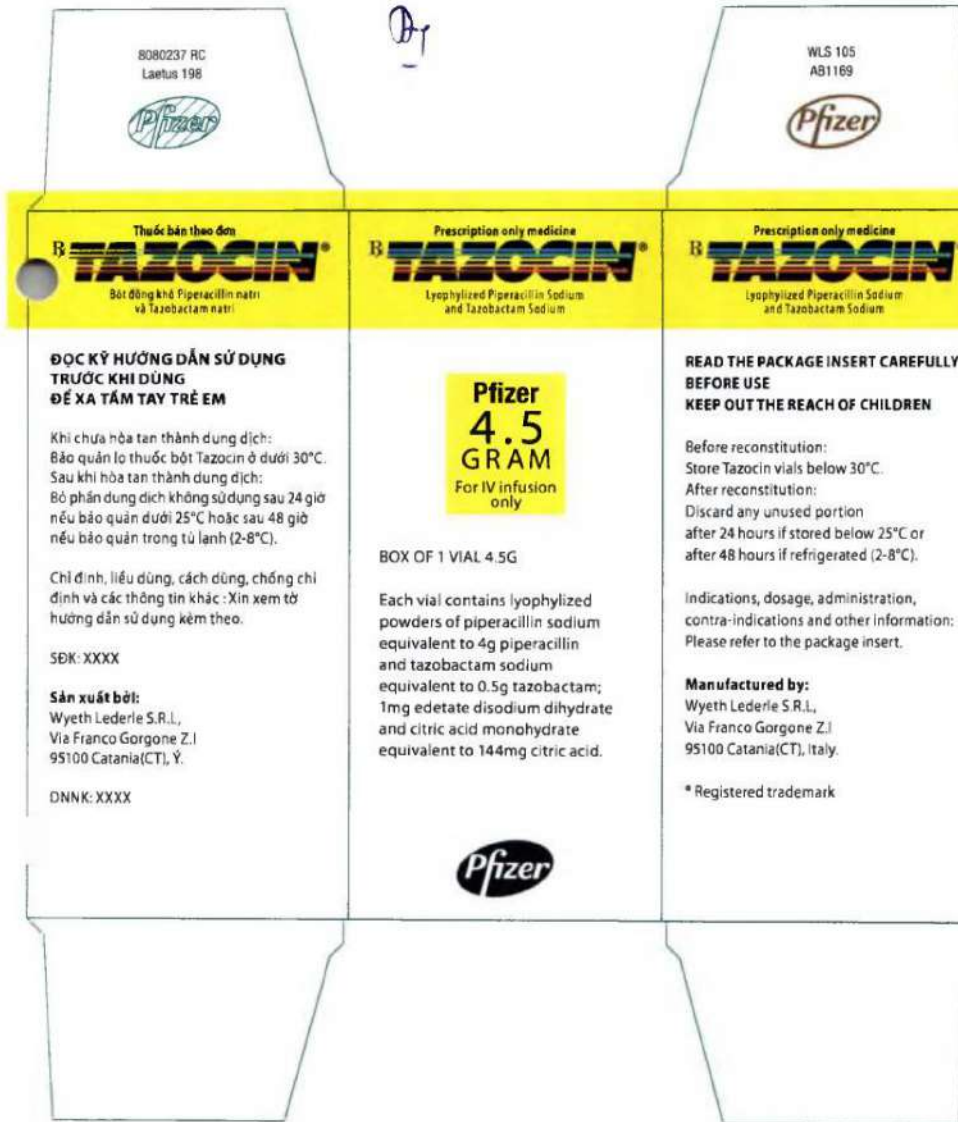
NN-24989

G

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
BÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 08 / 06 / 2017

Pfizer Artwork Center Catania Plant		100%
Artwork Pass # 7		95%
Date 10 APR 15		50%
Text Size (body) 7 pt		5%
P129	Black	P1575
P279	Warm Red	P326



Item Code 8080237 RC
Component CARTON
Description AST. TAZOCIN 4,5 (VN)
Market VIETNAM
Drawing CG105ACF
Date 14 MAR 13
Size (mm) 46,5 x 48,5 x 106,5
Pharmacode 198
Profile Varnish print and varnish Deboss

Variable data will be printed:
LOT / Số lô SX: XXXX/XX
MFD / NSX: DD.MM.YYYY
EXP / HD: DD.MM.YYYY



Artwork Center Catania Plant		100% 95% 50% 5%
Artwork Pass # 4 Date 3 APR 15 Text Size (body) 5 pt		
P128 Warm Red P326	Black P1575 P279	

04

Pfizer 4.5 GRAM Single Use Vial	TAZOCIN Lyophilized Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium For IV infusion only Each vial contains lyophilized powders of piperacillin sodium equivalent to 4g piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 0.5g tazobactam; 1mg edelate disodium dihydrate and citric acid monohydrate equivalent to 144mg citric acid. Manufactured by: Wyeth Lederle S.R.L. Via Franco Gorgone 21 95100 Catania(CT), Italy.	Before reconstitution: store Tazocin vials below 30°C. After reconstitution: Discard any unused portion after 24 hours if stored below 25°C or after 48 hours if refrigerated (2-8°C). For additional instructions, please refer to the enclosed leaflet. Keep out of the reach of children. Read the package insert carefully before use	
		® Registered Trademark	6349985 RC

Variable data will be printed:

LOT: XXXX/XX
 MFD: DD.MM.YYYY
 EXP: DD.MM.YYYY

Item Code 8349985 RC Component LABEL Description ET. TAZOCIN 4,5G (VN) Market VIETNAM
Drawing LPA1 Date 4 MAR 15 Author AI Size(mm) 113 x 40 Pharmacode 117
Profile Reserved Argus

LPD Title : Piperacillin-Tazobactam

LPD Date: Mar 03, 2016

Country: Vietnam

Reference CDS : version 25.0 Reference CDS Date : 13 Jan 2016

Reference UK SmPC Date: Sep. 2015



TAZOCIN®

Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng quá liều chỉ định.

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

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN SẢN PHẨM

TAZOCIN®

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

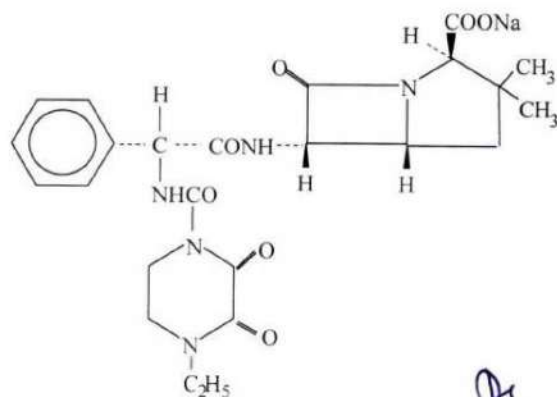
Hoạt chất: piperacillin natri và tazobactam natri.

• Tên hoá học

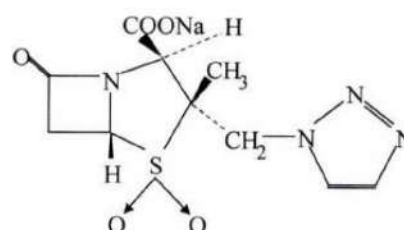
Piperacillin natri có tên hóa học là natri (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat.

Tazobactam natri có tên hóa học là natri (2S,3S,5R)-3-methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat-4,4-dioxid.

• Cấu trúc



Piperacillin natri



Tazobactam natri

- **Công thức phân tử**

Piperacillin natri: $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$; tazobactam natri: $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$

- **Khối lượng phân tử**

Piperacillin natri: 539,5; tazobactam natri: 322,3

- **Tính chất vật lý**

Piperacillin natri: bột kết tinh màu trắng, tan không giới hạn trong nước, cồn và methyl alcol, thực tế không tan trong ethyl acetat.

Tazobactam natri: bột kết tinh màu trắng đến vàng nhạt, không hút ẩm.

- **Lọ chứa bột đông khô để pha dung dịch truyền tĩnh mạch**

Mỗi lọ TAZOCIN[®] 4,5g chứa piperacillin natri tương đương với 4g piperacillin và tazobactam natri tương đương với 0,5 g tazobactam và 1 mg dinatri edetat (dihydrat) (EDTA)

3. DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô vô khuẩn pha dung dịch truyền tĩnh mạch

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị

TAZOCIN[®] được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn toàn thân và/hoặc tại chỗ gây ra bởi các vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí gram dương và gram âm nhạy cảm với piperacillin/tazobactam hoặc piperacillin:

Người lớn:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu.
- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng.
- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da.
- Nhiễm khuẩn huyết.
- Nhiễm khuẩn phụ khoa bao gồm viêm nội mạc tử cung hậu sản và bệnh viêm vùng chậu (PID).
- Nhiễm khuẩn có sốt kèm giảm bạch cầu đa nhân trung tính. Nên điều trị kết hợp với aminoglycosid.
- Nhiễm khuẩn xương và khớp.
- Nhiễm khuẩn do nhiều loại vi khuẩn (gram dương/gram âm hiếu khí và kỵ khí).

Trẻ em (từ 2 tuổi trở lên):

- Nhiễm khuẩn có sốt kèm giảm bạch cầu trung tính. Nên điều trị kết hợp với aminoglycosid.
- Nhiễm khuẩn ổ bụng.

Trường hợp nhiễm khuẩn nghiêm trọng, có thể bắt đầu điều trị theo kinh nghiệm với TAZOCIN® trước khi có kết quả xét nghiệm về tính nhạy cảm của vi khuẩn.

4.2. Liều dùng và cách dùng

TAZOCIN® nên được truyền tĩnh mạch chậm (trong khoảng 20-30 phút).

• Khoảng thời gian điều trị

Thời gian điều trị tùy thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn và tiến triển về kết quả vi khuẩn học cũng như bệnh cảnh lâm sàng của bệnh nhân.

• Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi

Nhìn chung, tổng liều khuyến cáo hàng ngày là 12g piperacillin/1,5g tazobactam, chia làm nhiều lần, mỗi lần dùng cách nhau 6 giờ hoặc 8 giờ. Có thể sử dụng liều cao tới 18g piperacillin/2,25g tazobactam mỗi ngày, chia làm nhiều lần trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

• Giảm bạch cầu trung tính ở trẻ em

Dùng phối hợp với aminoglycosid ở những bệnh nhân sốt kèm theo giảm bạch cầu trung tính:

Trẻ em có chức năng thận bình thường và cân nặng dưới 50kg, nên điều chỉnh liều tới 80mg piperacillin/10mg tazobactam cho mỗi kg cân nặng, dùng 6 giờ một lần, kết hợp với liều aminoglycosid thích hợp.

Trẻ em có cân nặng trên 50kg, dùng theo liều của người lớn, kết hợp với liều aminoglycosid thích hợp.

• **Nhiễm khuẩn trong ổ bụng ở trẻ em**

Với trẻ từ 2 đến 12 tuổi, cân nặng dưới 40kg, có chức năng thận bình thường, liều khuyến cáo là 100 mg piperacillin/12,5 mg tazobactam cho mỗi kg cân nặng, dùng 8 giờ một lần.

Với trẻ từ 2 đến 12 tuổi, cân nặng trên 40kg, có chức năng thận bình thường, dùng theo chỉ dẫn liều của người lớn. Thời gian điều trị được khuyến cáo tối thiểu là 5 ngày và tối đa 14 ngày, nên tiếp tục dùng thuốc ít nhất 48 giờ sau khi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng đã được cải thiện.

• **Sử dụng ở bệnh nhân suy thận**

Người lớn và trẻ vị thành niên

Liều dùng đường tĩnh mạch nên được điều chỉnh theo mức độ suy thận như sau (mỗi bệnh nhân cần phải được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu nhiễm độc; liều dùng và khoảng cách liều nên được điều chỉnh tương ứng):

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Tazocin (liều khuyến nghị)
> 40	Không cần điều chỉnh liều
20-40	Liều tối đa khuyến cáo: 4 g/0,5 g mỗi 8 giờ
< 20	Liều tối đa khuyến cáo: 4 g/0,5 g mỗi 12 giờ

Với các bệnh nhân cần thẩm tách máu, nên dùng thêm một liều piperacillin/tazobactam 2g/0,25 g sau mỗi giai đoạn thẩm tách, vì việc thẩm tách máu sẽ loại bỏ 30%-50% piperacillin trong 4 giờ.

Trẻ em (2-12 tuổi)

Liều dùng đường tĩnh mạch nên được điều chỉnh theo mức độ suy thận như sau (mỗi bệnh nhân cần phải được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu nhiễm độc; liều dùng và khoảng cách liều nên được điều chỉnh tương ứng):

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Tazocin (liều khuyến nghị)
> 50	Không cần điều chỉnh liều.
≤50	70 mg piperacillin/8,75 mg tazobactam/kg mỗi 8 giờ.

Với trẻ em cần thẩm tách máu, nên dùng thêm một liều 40 mg piperacillin/5mg tazobactam/kg sau mỗi giai đoạn thẩm tách.

- **Sử dụng ở bệnh nhân suy gan**

Không cần thiết phải điều chỉnh liều TAZOCIN® ở bệnh nhân suy gan.

- **Dùng đồng thời TAZOCIN® với các Aminoglycosid**

Do các kháng sinh β -lactam làm mất hoạt tính của aminoglycosid ở *in vitro*, khuyến cáo dùng TAZOCIN® và aminoglycosid riêng rẽ. Khi có chỉ định dùng đồng thời với aminoglycosid, TAZOCIN® và aminoglycosid cần được hòa tan thành dung dịch và pha loãng riêng rẽ (Xem mục 6.2 Tương kỵ).

Trong trường hợp cần sử dụng thuốc đồng thời, TAZOCIN® có chứa EDTA được đóng trong lọ nhỏ chỉ tương hợp khi truyền đồng thời bằng dây truyền chữ Y với các aminoglycosid tương ứng dưới các điều kiện cụ thể như sau:

Aminoglycosid	Liều TAZOCIN® (g)	Thể tích pha loãng TAZOCIN® (mL)	Khoảng nồng độ aminoglycosid (mg/mL) [†]	Dung dịch pha loãng được chấp nhận
Amikacin	2,25; 3,375; 4,5	50, 100, 150	1,75 – 7,5	Natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%
Gentamicin	2,25; 3,375; 4,5	50, 100, 150	0,7 – 3,32	Natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%

[†]Liều của aminoglycosid nên được dựa trên cân nặng của bệnh nhân, tình trạng nhiễm khuẩn (nặng hoặc đe dọa tính mạng) và chức năng thận (độ thanh thải creatinin huyết thanh).

Tính tương hợp của TAZOCIN® với các aminoglycosid khác chưa được xác lập. Chỉ có nồng độ và dung dịch pha loãng của amikacin và gentamicin với các liều của TAZOCIN® được liệt kê ở bảng trên là đã được xác lập tính tương hợp khi dùng đồng thời thông qua dây truyền chữ Y. Việc đưa thuốc đồng thời qua dây truyền chữ Y trong bất kỳ tình huống nào khác với liệt kê trên đây đều có thể dẫn đến mất hoạt tính aminoglycosid do TAZOCIN®.

- **Người cao tuổi**

Nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân trên 65 tuổi không tăng lên do yếu tố tuổi tác. Tuy nhiên nên điều chỉnh liều dùng ở người suy giảm chức năng thận.

4.3. Chống chỉ định

Trong các trường hợp quá mẫn với bất kỳ β -lactam nào (bao gồm các penicillin và cephalosporin) hoặc với các chất ức chế β -lactamase.

4.4. Các cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Trước khi bắt đầu liệu pháp TAZOCIN®, cần tìm hiểu kỹ lưỡng về các phản ứng quá mẫn trước đó với các penicillin, cephalosporin và các tác nhân gây dị ứng khác. Các phản ứng

9

quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi dẫn tới tử vong (các phản ứng phản vệ/dạng phản vệ [bao gồm sốc]) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng các penicillin, bao gồm TAZOCIN®. Các phản ứng này dễ có khả năng xảy ra hơn với người có tiền sử mẫn cảm với nhiều dị nguyên. Phải ngừng sử dụng kháng sinh khi gặp các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, và có thể cần dùng epinephrin và áp dụng các biện pháp cấp cứu khác. Phản ứng da nghiêm trọng, 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, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng TAZOCIN® (xem mục **4.8 Tác dụng không mong muốn**). Nếu bệnh nhân bị phát ban, cần theo dõi chặt chẽ và ngưng dùng TAZOCIN® nếu tổn thương tiến triển.

Viêm đại tràng giả mạc gây ra do kháng sinh có thể biểu hiện bởi tình trạng tiêu chảy nặng kéo dài gây đe dọa tới tính mạng. Các triệu chứng viêm đại tràng giả mạc có thể khởi phát trong hoặc sau khi điều trị kháng khuẩn.

Biểu hiện chảy máu đã xảy ra ở một số bệnh nhân dùng kháng sinh β -lactam. Những phản ứng này đôi khi đi kèm với kết quả bất thường của các xét nghiệm đông máu như thời gian đông máu, thời gian prothrombin và kết tập tiểu cầu, và hay xảy ra hơn ở bệnh nhân suy thận. (Xem mục **4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**). Nếu xảy ra chảy máu, nên ngưng dùng kháng sinh và sử dụng liệu pháp thích hợp.

Chế phẩm có chứa 2,84 mEq (65mg) natri trong mỗi g piperacillin, có thể làm tăng tổng lượng natri đưa vào bệnh nhân. Hạ kali huyết có thể xảy ra ở những bệnh nhân giảm dự trữ kali hoặc những người dùng đồng thời với thuốc làm giảm nồng độ kali; nên định kỳ kiểm tra nồng độ điện giải ở những bệnh nhân này.

Giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính có thể xảy ra, đặc biệt là khi dùng thuốc kéo dài. Do vậy, cần định kỳ kiểm tra chức năng tạo máu.

Cũng như khi điều trị với các penicillin khác, các biến chứng thần kinh dạng co giật có thể xảy ra khi dùng liều cao, đặc biệt trên những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Cũng như các chế phẩm kháng sinh khác, sử dụng thuốc này có thể làm phát triển quá mức các chủng vi sinh vật không nhạy cảm, bao gồm nấm. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ trong thời gian điều trị. Nếu xảy ra bội nhiễm, cần áp dụng biện pháp điều trị thích hợp.

- **Sử dụng ở bệnh nhân suy gan**

(Xem mục **4.2 Liều dùng và cách dùng**).

- **Sử dụng ở bệnh nhân suy thận**

Ở bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân thẩm tách máu, liều dùng đường tĩnh mạch có thể được điều chỉnh tùy theo mức độ suy thận.

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

Các chất 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.

Các thuốc chống đông máu đường uống

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 theo dõi đều đặn và tiến hành thường xuyên các xét nghiệm đông máu thích hợp (Xem mục 4.4 **Các cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**).

Methotrexat

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

Probenecid

Cũng như với các penicillin khác, dùng đồng thời probenecid và TAZOCIN® 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 hai thuốc đều không bị ảnh hưởng.

Các aminoglycosid

Piperacillin 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 vừa hoặc nhẹ. Dược động học của piperacillin, tazobactam và chất chuyển hoá M1 cũng không bị thay đổi đáng kể bởi tobramycin.

Vancomycin

Không có tương tác dược động học nào giữa TAZOCIN® và vancomycin được ghi nhận.

Tuy nhiên, một số nghiên cứu hồi cứu đã cho thấy sự gia tăng mức độ tổn thương thận cấp tính ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời piperacillin/tazobactam và vancomycin, so với sử dụng vancomycin đơn độc.

Giống như các penicillin khác, dùng TAZOCIN® có thể gây phản ứng dương tính giả cho glucose trong nước tiểu khi dùng phương pháp khử đồng. Khuyến cáo nên dùng các phép thử glucose dựa trên các phản ứng của enzym glucose oxidase.

Đã có báo cáo về kết quả dương tính khi dùng test Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus enzym immunoassay (EIA) trên bệnh nhân dùng TAZOCIN® nhưng sau đó được xác nhận khô nhiễm Aspergillus. Phản ứng chéo với các polysaccharid phi-Aspergillus và polyranoses với Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA đã được báo cáo.

Do đó, các kết quả dương tính trên bệnh nhân dùng TAZOCIN® cần được đánh giá cẩn thận và cần được xác nhận bằng các phương pháp chẩn đoán khác.

4.6. Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có hiện tượng quái thai khi dùng kết hợp piperacillin-tazobactam đường tĩnh mạch tuy nhiên đã có báo cáo về độc tính đối với khả năng sinh sản trên chuột ở liều độc đối với chuột mẹ khi đưa thuốc qua đường tĩnh mạch hoặc màng bụng. Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng khi sử dụng kết hợp piperacillin-tazobactam hoặc piperacillin hoặc tazobactam đơn độc trên phụ nữ có thai. Piperacillin và tazobactam qua được nhau thai. Chỉ nên điều trị cho phụ nữ có thai khi lợi ích mong đợi vượt trội hơn nguy cơ có thể xảy ra đối với phụ nữ mang thai và thai nhi.

Piperacillin bài tiết với nồng độ thấp qua sữa mẹ; nồng độ tazobactam trong sữa mẹ chưa được nghiên cứu. Phụ nữ đang cho con bú chỉ nên được điều trị khi lợi ích mong đợi vượt trội hơn nguy cơ có thể xảy ra với người mẹ và trẻ bú mẹ.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Bảng tác dụng không mong muốn

Phân loại theo cơ quan và hệ thống	Rất thường gặp ≥ 1/10	Thường gặp ≥ 1/100 đến <1/10	Ít gặp ≥ 1/1000 đến <1/100	Hiếm gặp ≥ 1/10000 đến <1/1000	Rất hiếm gặp <1/10000	Chưa xác định được tần suất (không thể ước tính được từ số liệu có sẵn)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Nhiễm nấm candida*		Viêm đại tràng giả mạc		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Giảm tiểu cầu, thiếu máu*	Giảm bạch cầu	Mất bạch cầu hạt		Giảm toàn thể huyết cầu*, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu tan huyết*, tăng tiểu cầu*, tăng bạch cầu ái toan*
Rối loạn hệ miễn dịch						Phản ứng dạng phản vệ*, phản ứng phản vệ*, sốc dạng phản vệ*, sốc phản vệ*, quá mẫn*
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Hạ kali huyết			
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ				
Rối loạn hệ thần kinh		Đau đầu				
Rối loạn mạch máu			Hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối, nóng bừng mặt			

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất				Chảy máu cam	Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan	
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy	Đau bụng, nôn mửa, táo bón, buồn nôn, khó tiêu		Viêm miệng		
Rối loạn gan mật						Viêm gan*, vàng da
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, ngứa	Hồng ban da dạng*, nổi mề đay, nổi ban rất sần*	Hoại tử thượng bì nhiễm độc*		Hội chứng Stevens-Johnson*, 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 tróc vảy, viêm da phỏng rộp, ban xuất huyết
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương			Đau khớp, đau cơ			
Rối loạn thận và hệ tiết niệu						Suy thận, viêm thận kẽ
Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm		Sốt, phản ứng tại chỗ tiêm	Ớn lạnh			
Xét nghiệm		Alanin aminotransferase tăng, aspartat aminotransferase tăng, tổng lượng protein giảm, albumin máu giảm, thử nghiệm Coombs dương tính, creatinin máu tăng, phosphatase kiềm máu tăng, ure máu tăng, thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa kéo dài	Giảm glucose máu, tăng bilirubin máu, thời gian prothrombin kéo dài		Thời gian chảy máu kéo dài, gamma-glutamyltransferase tăng	

*Tác dụng không mong muốn sau khi thuốc lưu hành

Sử dụng piperacillin có liên quan với tăng tỷ lệ sốt và phát ban ở bệnh nhân xơ nang

4.9. Quá liều

Triệu chứng

Đã có các báo cáo sau khi thuốc lưu hành về việc dùng quá liều TAZOCIN®. Hầu hết các triệu chứng xảy ra bao gồm nôn, buồn nôn, và tiêu chảy đã được báo cáo khi dùng ở liều

điều trị thông thường. Các bệnh nhân có thể bị kích thích thần kinh cơ hoặc co giật nếu truyền tĩnh mạch liều cao hơn liều được khuyến cáo (đặc biệt nếu bệnh nhân bị suy thận).

Điều trị

Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng tùy thuộc bệnh cảnh lâm sàng của bệnh nhân. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Có thể giảm bớt nồng độ piperacillin hoặc tazobactam quá cao trong huyết thanh bằng thẩm tách máu (xem mục **5.2. Đặc tính dược động học**).

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị:

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 natri có hoạt tính diệt khuẩn bằng cách ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn nhạy cảm. Piperacillin có hoạt tính ức chế nhiều vi khuẩn gram dương và gram âm, hiếu khí và kỵ khí trên *vi vitro*.

Tazobactam natri ít có các hoạt tính kháng khuẩn *in vitro* liên quan đến lâm sàng do bị giảm ái lực đối với các protein liên kết penicillin. Tuy nhiên, nó lại là một chất ức chế enzym β -lactamase của các enzym phân tử nhóm A, bao gồm các enzym penicillinase và cephalosporinase Richmond-Sykes loại III (Bush nhóm 2b & 2b'. Tazobactam natri cũng có thể thay đổi hoạt tính để ức chế các enzym penicillinase nhóm II và IV (2a & 4). Ở liều điều trị được khuyến cáo, tazobactam không có tác dụng đối với các enzym chromosomally-mediated β -lactamase.

Tỷ lệ gặp kháng thuốc có thể thay đổi tùy theo vị trí địa lý và thời điểm đối với các chủng vi khuẩn đã chọn. Do đó, đối với các chủng vi khuẩn trong bảng dưới đây mà việc kháng thuốc của chúng có thể gây ra các vấn đề nghiêm trọng, cần phải tiến hành thử nghiệm đánh giá độ nhạy cảm để bác sỹ có thể lựa chọn được loại kháng sinh hiệu quả nhất. Tiêu chuẩn diễn giải CLSI với phép thử độ nhạy cảm của piperacillin/tazobactam được liệt kê trong bảng dưới đây:

TIÊU CHUẨN DIỄN GIẢI ĐỘ NHẠY CẢM CLSI CHO PIPERACILLIN/TAZOBACTAM

Tác nhân gây bệnh	Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) theo mg/L Piperacillin ^a			Vùng vô khuẩn theo phương pháp khuếch tán qua giấy lọc ^b (Đường kính (mm))		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i> và <i>Acinetobacter baumannii</i>	≤ 16	32 - 64	≥ 128	≥ 21	18 - 20	≤ 17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 16	32 - 64	≥ 128	≥ 21	15 - 20	≤ 14
Một số bacilli gram âm dễ mọc khác ^c	-	-	-	≥ 21	18 - 20	≤ 17
<i>Haemophilus influenza</i>	≤ 1	-	≥ 2	≥ 21	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 8	-	≥ 16	≥ 18	-	≤ 17
Nhóm <i>Bacteroides fragilis</i> ^d	≤ 32	64	≥ 128	-	-	-

Nguồn: Viện Tiêu chuẩn Thí nghiệm và Lâm sàng. Quy trình thực hiện chuẩn đối với phép thử độ nhạy cảm kháng khuẩn; Bổ sung thông tin lần thứ 22. Tài liệu tham khảo CLSI M100-S22. CLSI, Wayne, PA, 2012.

S = Nhạy cảm. I = Trung gian. R = Kháng.

^a MIC được xác định bằng cách dùng nồng độ xác định 4 mg/L tazobactam và thay đổi các nồng độ piperacillin khác nhau.

^b Tiêu chuẩn diễn giải CLSI dựa trên các đĩa chứa 100 µg piperacillin và 10 µg tazobactam.

^c Tham khảo tài liệu CLSI M100-S22, Bảng 2B-5 để có danh sách các vi khuẩn.

^d Ngoại trừ *Bacteroides fragilis*, MICs được xác định chỉ bằng pha loãng thạch.

Quy trình đánh giá độ nhạy cảm chuẩn hóa yêu cầu phải dùng vi sinh vật có kiểm soát chất lượng để kiểm soát các khía cạnh kỹ thuật của quy trình thử. Vi sinh vật có kiểm soát chất lượng là các chủng đặc hiệu có đặc tính sinh học nội tại liên quan đến cơ chế kháng thuốc và cấu trúc gen của vi sinh vật, các chủng đặc hiệu được dùng để kiểm soát chất lượng phép thử độ nhạy cảm không có ý nghĩa lâm sàng đáng kể.

Phổ kháng khuẩn:

Piperacillin/tazobactam được chứng minh có hoạt tính với hầu hết các vi khuẩn sau, cả trong thử nghiệm *in vitro* và trong các nhiễm khuẩn lâm sàng nêu dưới đây:

Vi khuẩn gram dương hiếu khí và tùy nghi

Staphylococcus aureus (chỉ riêng các chủng nhạy cảm methicillin)

Vi khuẩn gram âm hiếu khí và tùy nghi

Acinetobacter baumannii

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (ngoại trừ chủng phân lập kháng ampicillin β -lactamase âm tính)

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa (dùng kết hợp với một aminoglycosid mà chủng phân lập nhạy cảm)

Vi khuẩn gram âm kỵ khí:

Nhóm *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, và *B. vulgatus*)

Các dữ liệu *in vitro* sau đây đã được ghi nhận, nhưng ý nghĩa lâm sàng của nó còn chưa được biết.

Ít nhất 90% các vi khuẩn sau có nồng độ ức chế tối thiểu *in vitro* (MIC) ít hơn hoặc bằng điểm gây nhạy cảm của piperacillin/tazobactam. Tuy nhiên, độ an toàn và hiệu quả của piperacillin/tazobactam trong điều trị nhiễm khuẩn do các vi khuẩn này trên lâm sàng chưa được xác lập trong các thử nghiệm lâm sàng kiểm soát tốt một cách đầy đủ.

Vi khuẩn gram dương hiếu khí và tùy nghi:

Enterococcus faecalis (Chỉ riêng các chủng phân lập nhạy cảm ampicillin hoặc penicillin)

Staphylococcus epidermidis (chỉ riêng chủng phân lập nhạy cảm methicillin)

Streptococcus agalactiae[†]

Streptococcus pneumoniae[†] (chỉ riêng các chủng phân lập nhạy cảm penicillin)

Streptococcus pyogenes[†]

Streptococci nhóm Viridans[†]

Vi khuẩn gram âm hiếu khí và tùy nghi:

Citrobacter koseri

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Providencia stuartii

Providencia rettgeri

Salmonella enterica

Vi khuẩn gram dương kỵ khí:

Clostridium perfringens

Vi khuẩn gram âm kỵ khí:

Bacteroides distasonis

Prevotella melaninogenica

† Đây không phải là những vi khuẩn sinh enzym β -lactamase và do đó nhạy cảm với cả piperacillin đơn độc.

5.2 Các đặc tính dược động học

Phân bố

Cả piperacillin và tazobactam đều liên kết với protein huyết tương xấp xỉ khoảng 30%. Liên kết với protein huyết tương của piperacillin hoặc tazobactam không bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của chất còn lại. Liên kết với protein huyết tương của chất chuyển hoá tazobactam không đáng kể.

TAZOCIN® được phân bố rộng rãi trong các mô và các dịch cơ thể bao gồm niêm mạc ruột, tủy mật, phổi, mật, và xương. Nồng độ trung bình trong các mô thường từ 50% tới 100% so với trong huyết tương.

Chuyển hoá

Piperacillin được chuyển hóa thành chất chuyển hoá desethyl có hoạt tính vi sinh vật yếu. Tazobactam được chuyển hóa thành một chất chuyển hóa duy nhất không có hoạt tính vi sinh vật.

Thải trừ

Piperacillin và tazobactam được bài tiết qua thận nhờ quá trình lọc cầu thận và sự bài tiết ở ống thận. Piperacillin được bài tiết nhanh chóng dưới dạng không đổi với 68% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu. Tazobactam và chất chuyển hoá của nó được thải trừ chủ yếu qua thận với 80% liều dùng tìm thấy dưới dạng không đổi và phần còn lại dưới dạng chất chuyển hoá duy nhất. Piperacillin, tazobactam và desethyl piperacillin cũng được bài tiết qua mật.

Sau khi dùng đơn hay đa liều TAZOCIN® cho người khỏe mạnh, thời gian bán thải huyết tương của piperacillin và tazobactam dao động từ 0,7 đến 1,2 giờ và không bị ảnh hưởng bởi liều hoặc khoảng thời gian truyền. Thời gian bán thải của cả piperacillin và tazobactam tăng lên khi độ thanh thải thận giảm.

Tazobactam không làm thay đổi đáng kể dược động học của piperacillin. Piperacillin có vẻ như làm giảm tốc độ thải trừ của tazobactam.

Các đối tượng đặc biệt

Thời gian bán thải của piperacillin và của tazobactam tăng tương ứng xấp xỉ 25% và 18% ở bệnh nhân xơ gan so với những đối tượng khỏe mạnh.

Thời gian bán thải của piperacillin và của tazobactam tăng khi độ thanh thải creatinin 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 creatinin dưới 20mL/phút.

Thẩm tách máu loại bỏ được 30% tới 50% piperacillin/tazobactam, cộng thêm với 5% liều tazobactam được loại trừ ở dạng chất chuyển hoá của tazobactam. Thẩm phân màng bụng loại bỏ được xấp xỉ 6% và 21% các liều piperacillin và tazobactam tương ứng, và thêm tối đa 18% liều tazobactam dưới dạng chất chuyển hóa của tazobactam.

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

DT

Khả năng gây ung thư

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư chưa được tiến hành với piperacillin, tazobactam, hoặc dạng phối hợp.

Đột biến gen

Piperacillin/tazobactam âm tính trong các thử nghiệm đột biến gen trên vi sinh vật. Piperacillin/tazobactam âm tính trong thử nghiệm tổng hợp DNA không theo lịch trình (UDS). Piperacillin/tazobactam âm tính trong thử nghiệm đột biến điểm ở động vật có vú (tế bào buồng trứng hypoxanthine phosphoribosyltransferase [HPRT] chuột đồng Trung Quốc).

Piperacillin/tazobactam âm tính trong thử nghiệm biến đổi tế bào động vật có vú (BALB/c-3T3). Trên *in vivo*, piperacillin/tazobactam không gây ra sự biến đổi nhiễm sắc thể trên chuột cống khi tiêm tĩnh mạch.

Piperacillin âm tính trong các thử nghiệm đột biến gen vi sinh vật. Không có hư hại DNA của vi khuẩn khi thử với piperacillin (thí nghiệm Rec). Piperacillin cũng âm tính trong thử nghiệm UDS. Piperacillin dương tính trong thử nghiệm đột biến điểm trên động vật có vú (tế bào lympho chuột). Piperacillin âm tính trong thử nghiệm biến đổi tế bào (BALB/c-3T3). Trên *in vivo*, piperacillin không gây ra sự biến đổi nhiễm sắc thể trên chuột nhắt khi tiêm tĩnh mạch.

Tazobactam âm tính trong các thử nghiệm đột biến gen vi sinh vật. Tazobactam cũng âm tính trong thử nghiệm UDS. Tazobactam âm tính trong thử nghiệm đột biến điểm ở động vật có vú (tế bào buồng trứng HPRT chuột đồng Trung Quốc). Tazobactam dương tính trong một thử nghiệm đột biến điểm ở động vật có vú khác (tế bào lympho chuột). Tazobactam âm tính trong thử nghiệm biến đổi tế bào (BALB/c-3T3). Trong một thử nghiệm di truyền học tế bào *in vitro* (tế bào phổi chuột đồng Trung Quốc), tazobactam cho kết quả âm tính. Trên *in vivo*, tazobactam không gây ra sự biến đổi nhiễm sắc thể trên chuột cống khi tiêm tĩnh mạch.

Độc tính sinh sản

Nghiên cứu về sự phát triển phôi-thai không cho thấy có bằng chứng về hiện tượng quái thai sau khi dùng tazobactam hoặc hỗn hợp piperacillin/tazobactam theo đường tĩnh mạch,

tuy nhiên nhận thấy trọng lượng thai bị giảm nhẹ trên chuột cống ở mức liều gây độc cho chuột mẹ.

Dùng piperacillin/tazobactam tiêm trong màng bụng có liên quan đến sự giảm nhẹ kích thước và tăng tỉ lệ bộ xương nhỏ bất thường (chậm sự cốt hóa xương) ở liều gây độc cho mẹ. Sự phát triển thai nhi gần hoặc sau khi sinh bị ảnh hưởng (giảm trọng lượng con, tăng tỉ lệ sinh thai chết hoặc tử vong ở con) khi dùng liều gây độc cho mẹ.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Các nghiên cứu sinh sản trên chuột cống cho thấy không có bằng chứng về ảnh hưởng làm giảm khả năng sinh sản của tazobactam hoặc piperacillin/tazobactam khi tiêm màng bụng.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1. Danh mục tá dược

Acid citric monohydrat , dinatri edetat (dihydrat).

6.2. Tương kỵ

Các dung dịch được biết là tương hợp với TAZOCIN® có chứa EDTA để hòa tan thành dung dịch là:

- Natri clorid 0,9% pha tiêm
- Nước vô khuẩn pha tiêm
- Dextrose 5%
- Nước muối sinh lý kìm khuẩn/Parabens
- Nước kìm khuẩn/Parabens
- Nước muối sinh lý kìm khuẩn/ Alcol Benzyl
- Nước kìm khuẩn /Alcol Benzyl

Dung dịch sau khi hòa tan của TAZOCIN® có chứa EDTA có thể được pha loãng thêm tới thể tích mong muốn (ví dụ 50mL thành 150mL) với một trong những dung môi tương hợp dành cho đường tĩnh mạch được liệt kê dưới đây:

- Natri clorid 0,9% pha tiêm
- Nước vô khuẩn pha tiêm[†]
- Dextrose 5%
- Dextran 6% trong nước muối sinh lý
- Dung dịch Ringer Lactat
- Dung dịch Hartmann
- Dung dịch Ringer Acetat
- Dung dịch Ringer Acetat/Malat

DT

[†] Thể tích tối đa được khuyến cáo của nước vô khuẩn để pha tiêm cho mỗi liều là 50mL.

Bất cứ khi nào dùng đồng thời TAZOCIN[®] với một kháng sinh khác (ví dụ các aminoglycosid), các thuốc phải được tiêm truyền riêng rẽ. Việc trộn TAZOCIN[®] với một aminoglycosid trên *in vitro* có thể làm mất hoạt tính của aminoglycosid đó.

Việc trộn các kháng sinh β -lactam với các aminoglycosid trên *in vitro* có thể làm mất hoạt tính của aminoglycosid. Tuy nhiên, amikacin và gentamicin đã được xác định là tương hợp với TAZOCIN[®] trên *in vitro* với một vài dung dịch pha loãng ở các nồng độ cụ thể (Xem mục 4.2 Liều dùng và cách dùng).

Không nên trộn TAZOCIN[®] với các thuốc khác trong cùng một bơm kim tiêm hoặc một chai dịch truyền vì tính tương hợp chưa được xác lập.

Do không ổn định về hóa học, không dùng TAZOCIN[®] với các dung dịch chỉ chứa natri bicarbonat.

Không được thêm TAZOCIN[®] vào chế phẩm máu hoặc sản phẩm thủy phân albumin.

6.3. Thời hạn sử dụng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Lọ thuốc bột Tazocin khi chưa hòa tan thành dung dịch: Bảo quản dưới 30°C.

Dung dịch sau khi hòa tan thuốc bột: Bỏ phần dung dịch không sử dụng sau 24 giờ nếu bảo quản dưới 25°C hoặc sau 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh (2°C-8°C).

6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Hộp 1 lọ 4,5 g.

6.6. Hướng dẫn đặc biệt cho sử dụng, xử lý và loại bỏ

Hướng dẫn hòa tan thành dung dịch và pha loãng để sử dụng:

LPD Title : Piperacillin-Tazobactam

LPD Date: Mar 03, 2016

Country: Vietnam

Reference CDS : version 25.0

Reference CDS Date : 13 Jan 2016

Reference UK SmPC Date: Sep, 2015

Chỉ dùng để truyền tĩnh mạch: Hòa tan thành dung dịch mỗi lọ với thể tích dung môi trong bảng dưới đây, sử dụng một trong những dung môi tương hợp để hòa tan thuốc thành dung dịch. Lắc xoáy cho đến khi thuốc hoà tan.

Khi lắc xoáy liên tục, nhìn chung việc hòa tan thành dung dịch xảy ra trong vòng 5 đến 10 phút.

Dung tích lọ (TAZOCIN®)	Thể tích dung môi tương hợp được thêm vào mỗi lọ
2,25 g	10 mL
3,375 g	15 mL
4,50 g	20 mL
40,5 g	152 mL

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất: Wyeth Lederle S.R.L. – Via Franco Gorgone Z.I., 95100 Catania (CT), Ý.

®Nhãn hiệu đã đăng ký

LPD date: 03 Mar, 2016

Reference CDS date: 13 Jan, 2016

Reference UK SmPC date: Sep, 2015



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

