

MẪU NHÃN THUỐC

1. Nhãn trực tiếp trên đơn vị đóng gói nhỏ nhất: Lọ



2. Nhãn trung gian: Đính kèm

3. Hướng dẫn sử dụng thuốc: Đính kèm

Ngày 30 tháng 01 năm 2013

CTY TNHH DP SHINPOONG DAEWOO



KIM JONG SUNG / Tổng giám đốc

Tỉ lệ phóng to: 120%



1 Vial

GMP-WHO

Rx Sold only by prescription

Complex antibiotic Injection

BACTAPEZONE[®]

Cefoperazone 1g & Sulbactam 1g

For IV

SHINPOONG DAEWOO PHARMA CO., LTD.

BACTAPEZONE

Powder for Injection

COMPOSITION: Each vial contains
Cefoperazone.....1g
Sulbactam.....1g
(as mixture of Cefoperazone sodium
and Sulbactam sodium)

INDICATION - USAGE -
CONTRAINDICATION: See insert.
STORAGE: In a tight container, at dry
place, protected from light, temperature
below 30°C.
SPECIFICATION: Manufacturer

**SOLD ONLY BY PRESCRIPTION
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN
READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE**

Manufactured by:
SHINPHONG DAEWID PHARMACEUTICAL LTD.
Bien Hoa Industrial Zone No.2,
Dong Nai, Vietnam

88DK Reg. No :
 886108X Lot No :
 NSX Mfd. Date :
 HD Exp. Date :

BACTAPEZONE

Thuốc bột pha tiêm

19

GMP-WHO

Đ Thước kẻ theo cột

Thuốc tiêm kháng sinh phối hợp

BACTAPEZONE[®]

Cefoperazon 1g & Sulbactam 1g

Tiêm tĩnh mạch


CTY TNHH DP SHINPOONG DAEWOO

THÀNH PHẦN: Mỗi lọ chứa
Caripazon.....1g
Sublactam.....1g
(đủ để dùng hỗn hợp Caripazon và Sublactam)

CHỈ ĐỊNH - CÁCH DÙNG -
CHỖ CHỮA CHÁI:
Xem tờ hướng dẫn sử dụng.
TRUYỀN QUẢN: Trong bao bì kín, ở nơi khô,
tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.
MAU CHUẨN: TCS

THUỐC BÁN THEO ĐƠN
ĐỀ XA TẮM TAY TRẺ EM
BỘC KỶ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
THUỐC KHÍ DÙNG

Sản xuất bởi:
CITY TRADING SHIPPOONG DAEWOO
Số 13, Đường 9A KCN Biên Hòa 2,
Đồng Nai, Việt Nam



GMP-WHO

Rx Thuốc bán theo đơn

Thuốc tiêm kháng sinh phối hợp

BACTAPEZONE®

Cefoperazon 1g & Sulbactam 1g

CTY TNHH DP SHINPOONG DAEWOO
www.shinpoong.com.vn



10 Lọ
Tiêm tĩnh mạch

2g

THÀNH PHẦN : Mỗi lọ chứa
Cefoperazon.....1g
Sulbactam.....1g
(dạng hỗn hợp Cefoperazon natri và Sulbactam natri)
CHỈ ĐỊNH - CÁCH DÙNG - CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
Xem tờ hướng dẫn sử dụng.
BẢO QUẢN : Trong bao bì kín, ở nơi khô, tránh ánh sáng,
nhệt độ dưới 30°C.
TIÊU CHUẨN : TCCS

THUỐC BÁN THEO ĐƠN
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Sản xuất bởi: CTY TNHH DP SHINPOONG DAEWOO
Số 13, Đường 9A KCN Biên Hòa 2, Đồng Nai, Việt Nam



Cefoperazone 1g & Sulbactam 1g

BACTAPREZONE®

Complex Antibiotics Injection

Rx Sold only by prescription

10 Vials

GMP-WHO

Rx Sold only by prescription

Complex antitubercle Injection

BACTAPEZONE

Cefoperazone 1g & Sulbactam 1g



SHINPOONG DAEWOO PHARMA CO., LTD.

www.shinpoong.com.vn



10 Vials

For I.V.,

29

COMPOSITION: Each vial contains

Cefoperazone.....1g

Sulbactam.....19

(as mixture of Celoperazone sodium and Sulbactam sodium)

INDICATION - USAGE - CONTRAINDICATION : See insert.

STORAGE: In a tight container, at dry place, protected from

light, temperature below 30°C,

SPECIFICATION : Manufacturer

SOLD ONLY BY PRESCRIPTION

KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN

**KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN
READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE**

THE NEW YORK PUBLIC LIBRARY

Manufactured by: SHINPONG DAEWOO PHARMA CO., LTD.

Blen Hoa Industrial Zone No.2, Dong Nai, Vietnam

Reg. No. :
SDK

SS 10 9X Lot No :

NSX Mtd. Date :

HD Exp. Date :



Cephalosporin phối hợp

Thuốc bột pha tiêm BACTAPEZONE

Cefoperazon và Sulbactam

nh

THÀNH PHẦN: Mỗi lọ chứa:

- Hoạt chất:
Cefoperazon 500mg hoặc 1g
Sulbactam 500mg hoặc 1g
(dưới dạng hỗn hợp Cefoperazon natri và Sulbactam natri)

ĐANG BẢO CHẾ: Thuốc bột pha tiêm.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ. Hộp 10 lọ.

CHỈ ĐỊNH

- Đơn trị liệu: Cefoperazon/Sulbactam (CPZ/SBT) được chỉ định trong những trường hợp nhiễm trùng do các chủng vi khuẩn nhạy cảm gây ra: Nhiễm trùng đường hô hấp (trên và dưới); nhiễm trùng đường tiết niệu (trên và dưới); viêm phúc mạc, viêm túi mật, viêm đường mật và các nhiễm trùng trong ổ bụng khác; nhiễm trùng máu; viêm màng não; nhiễm trùng da và mô mềm; nhiễm trùng xương khớp; viêm vùng chậu; viêm nội mạc tử cung; bệnh lậu và các trường hợp nhiễm trùng đường sinh dục khác.
- Điều trị kết hợp: Hầu hết các chứng nhiễm trùng đều cho đáp ứng tốt với CPZ/SBT đơn trị. Tuy nhiên, có thể phối hợp CPZ/SBT với những kháng sinh khác nếu cần thiết. Nếu phối hợp với aminoglycosid thì nên theo dõi chức năng thận trong suốt đợt điều trị.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Liều lượng được tính dựa theo lượng cefoperazon.

- **Người lớn:** Liều khuyến cáo hàng ngày là 1 - 2 g cefoperazon, chia thành các liều bằng nhau, dùng mỗi 12 giờ. Khi nhiễm trùng nặng hoặc dai dẳng, liều hàng ngày có thể tăng lên 4 g cefoperazon. Người bệnh có thể dùng thêm cefoperazon riêng rẽ vì liều tối đa sulbactam khuyến cáo là 4 g/ngày.
- **Suy thận:** Cần chỉnh liều ở người bệnh bị suy giảm chức năng thận rõ rệt (độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) dưới 30 mL/phút).

Cl_{cr} (mL/phút)	Liều tối đa sulbactam hằng ngày
15 - 30	1 g mỗi 12 giờ (2 g/ngày)
< 15	500 mg mỗi 12 giờ (1 g/ngày)

Khi nhiễm trùng nặng, có thể dùng thêm cefoperazon riêng rẽ. Sau khi tham khảo, nên cho thêm một liều thuốc.

- **Trẻ em:** Liều cefoperazon khuyến cáo là 20 - 40 mg/kg/ngày, chia thành các liều bằng nhau, dùng mỗi 6 - 12 giờ. Khi nhiễm trùng nặng hoặc dai dẳng, liều có thể tăng lên 160 mg/kg/ngày, chia thành 2 - 4 lần. Ở trẻ sơ sinh dưới 1 tuần tuổi, nên dùng thuốc mỗi 12 giờ. Liều tối đa sulbactam ở trẻ em là 80 mg/kg/ngày. Nếu cần dùng cefoperazon với liều > 80 mg/kg/ngày thì nên dùng thêm cefoperazon riêng rẽ.
- * **Cách dùng:** Bactapezone có thể dùng để tiêm tĩnh mạch chậm trong tối thiểu 3 phút, hoặc tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong 15 - 60 phút
- * **Cách pha và tiêm thuốc**

Lọ	Tỉ lệ Cefoperazon / Sulbactam	Thể tích dung môi
1 g	1 : 1	3,4 mL
2 g	1 : 1	6,7 mL

CPZ/SBT tương thích với Nước cất pha tiêm, dextrose 5%, natri clorid 0,9%, dextrose 5% trong nước muối sinh lý với nồng độ sulbactam từ 5 - 125 mg/mL.

Dung dịch Lactated Ringer: Nên dùng nước cất pha tiêm để pha khởi đầu. Pha thuốc theo 2 bước, dùng nước cất pha tiêm pha khởi đầu rồi pha loãng tiếp bằng dung dịch Lactated Ringer để đạt nồng độ sulbactam là 5 mg/mL (pha 2 mL dung dịch pha khởi đầu với 50 mL dung dịch Lactated Ringer hoặc theo tỉ lệ 4 mL : 100 mL).

- **Truyền tĩnh mạch:** Pha mỗi lọ thuốc với một lượng thích hợp nước cất pha tiêm hoặc với natri clorid 0,9%, hoặc dextrose 5% rồi pha loãng tiếp trong 20 mL với cùng dung môi (trừ nước cất). Truyền chậm trong 15 - 60 phút.

- **Tiêm tĩnh mạch (IV):** Pha thuốc giống như bảng trên và tiêm chậm trong tối thiểu 3 phút.

TƯƠNG KÝ

- Aminoglycosid: Dung dịch CPZ/SBT và aminoglycosid không nên pha với nhau. Nếu cần phải điều trị phối hợp, có thể dùng cách truyền tĩnh mạch ngắt quãng với các đường truyền riêng biệt và đường truyền lần trước phải được súc kỹ với dung dịch pha thích hợp giữa các lần truyền. Nên dùng các liều CPZ/SBT trong ngày cách các liều aminoglycosid càng xa càng tốt.
- Dung dịch Lactated Ringer, Lidocain: Nên tránh dùng hai dung dịch này để pha khởi đầu. Có thể dùng cách pha loãng 2 bước, dùng nước cất pha tiêm để pha khởi đầu.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với sulbactam, penicillin, cefoperazon hoặc với các cephalosporin khác.

SỬ DỤNG THẬN TRỌNG

- **Quá mẫn:** Đã có các báo cáo về các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong. Các phản ứng này thường xảy ra ở người bệnh có tiền sử quá mẫn với nhiều loại kháng nguyên khác nhau. Nếu xảy ra phản ứng quá mẫn, nên ngưng thuốc và áp dụng các liệu pháp thích hợp. Khi xảy ra phản ứng phản vệ nặng, phải cấp cứu ngay bằng epinephrin. Nếu cần thiết, phải dùng thời gian tích cực bằng oxy, steroid tiêm tĩnh mạch, thông đường thở kể cả đặt nội khí quản.
- **Suy gan:** Cần chỉnh liều ở người bệnh bị tắc mật nặng, bệnh gan nặng, hoặc rối loạn chức năng thận thì độ kém với một mức độ nào đó. Trong những trường hợp này, không nên dùng cefoperazon quá 2 g/ngày khi không theo dõi sát mức độ trong huyết tương.
- Việc thiếu vitamin K khi điều trị đã xảy ra, nhất là ở người bệnh có nguy cơ cao như ăn uống kém, giảm hấp thu (bệnh xơ hoá nang) và bệnh nhân nuôi ăn đường tĩnh mạch lâu ngày. Ở những người bệnh nguy cơ đang dùng thuốc chống đông, phải theo dõi thời gian prothrombin và dùng thêm vitamin K nếu cần.
- Tình trạng tăng quá mức các chứng đề kháng có thể xảy ra nếu dùng thuốc dài ngày. Cần theo dõi sát bệnh nhân. Kiểm tra định kỳ các rối loạn chức năng (bao gồm thận, gan và hệ thống tạo máu) khi điều trị kéo dài, đặc biệt là ở trẻ sơ sinh, trẻ sinh non và trẻ nhỏ.
- **Trẻ nhỏ:** CPZ/SBT được sử dụng hiệu quả ở trẻ nhỏ. Thuốc chưa được nghiên cứu rộng rãi ở trẻ sơ sinh hay non tháng. Do đó, trước khi điều trị phải cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ ĐANG CHO CON BÚ

- Sulbactam và cefoperazon qua được nhau thai. Tuy nhiên vẫn chưa có nghiên cứu đầy đủ trên phụ nữ có thai. Vì vậy, nên tránh dùng thuốc trong thai kỳ trừ khi thật cần thiết.
- Cefoperazon và sulbactam được bài tiết qua sữa rất ít. Thận trọng khi sử dụng thuốc cho người đang cho con bú.

TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VIỆC HÀNH MÃY MÓC

Thuốc hầu như không ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

- Rượu: Đã có các báo cáo về các phản ứng quá mẫn, đỏ mặt, nhức đầu và nhịp tim nhanh xảy ra khi uống rượu trong thời gian dùng thuốc hoặc trong vòng 5 ngày sau khi ngưng thuốc. Đối với những bệnh nhân phải nuôi ăn bằng ống hoặc đường tĩnh mạch, nên tránh dùng dung dịch có ethanol.
- Xét nghiệm glucose niệu có thể bị dương tính giả khi dùng dung dịch Benedict hoặc Fehling.
- Warfarin và heparin: có thể làm tăng tác dụng giảm prothrombin huyết của Cefoperazon.

TÁC DỤNG PHỤ

CPZ/SBT thường dung nạp tốt. Các tác dụng phụ phần lớn là nhẹ hay trung bình và sẽ hết khi tiếp tục điều trị.

- **Tiêu hóa** (tác dụng phụ thường gặp nhất của CPZ/SBT): tiêu chảy/phân lỏng, buồn nôn hay nôn.
- **Phản ứng da:** ban đỏ dạng sẩn, mề đay. Các phản ứng này càng dễ xảy ra ở người có tiền sử dị ứng, đặc biệt là dị ứng penicillin.
- **Huyết học:** giảm nhẹ bạch cầu trung tính, giảm có hồi phục bạch cầu trung tính, phản ứng Coombs dương tính, giảm hemoglobin và hematocrit, tăng bạch cầu ưa acid thoáng qua, giảm tiểu cầu, giảm prothrombin máu.
- **Khác:** nhức đầu, sốt, đau nơi tiêm và ớn lạnh.
- **Tăng men thời xét nghiệm chức năng gan:** SGOT, SGPT, phosphatase kiềm và bilirubin.
- **Phản ứng tại chỗ:** đau thoáng qua tại chỗ tiêm bắp, viêm tĩnh mạch tại vị trí tiêm truyền.
- **Sau khi tiến hành các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo:** phản ứng phản vệ (gồm cả sốc); hạ huyết áp; viêm đại tràng màng giả; giảm bạch cầu; ngứa; hội chứng Stevens-Johnson; tiểu máu; viêm mắt.

Thông báo bác sĩ các tác dụng phụ gặp phải khi dùng thuốc.

ĐƯỢC LỰC HỌC

- Thành phần kháng khuẩn của CPZ/SBT là cefoperazon, một kháng sinh cephalosporin thế hệ 3, có tác dụng kháng khuẩn bằng cách ức chế sự tổng hợp mucopeptid ở thành tế bào. Sulbactam gần như không có tác dụng kháng khuẩn hữu ích nào ngoài trừ trên *Neisseriaceae* và *Acinetobacter*. Tuy nhiên, sulbactam là một chất ức chế không hồi phục trên đa số các men betalactamase nằm trong vỏ của vi khuẩn kháng thuốc beta-lactam sinh ra.
- Sulbactam có tiềm năng ngăn cản các vi khuẩn kháng thuốc phá hủy penicillin và các cephalosporin. Do sulbactam có thể gắn kết với một số protein gắn kết của penicillin nên các chứng nhạy cảm cũng trở nên nhạy cảm đối với CPZ/SBT hơn là với cefoperazon đơn thuần.
- Phối hợp sulbactam và cefoperazon có hoạt tính chống lại tất cả các vi khuẩn nhạy cảm với cefoperazon. Hơn nữa, phối hợp này mang lại tác dụng cộng hưởng (nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) giảm đến 4 lần so với MIC của từng thành phần) chống lại nhiều loại vi khuẩn như: *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides* spp., *Staphylococcus* spp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*.
- CPZ/SBT có tác dụng *in vitro* trên nhiều loại vi khuẩn có tầm quan trọng trên lâm sàng như:

- **Vi khuẩn Gram dương:** *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* (kể cả chủng sinh penicillinase), *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* (streptococci tan máu β nhóm A), *Streptococcus agalactiae* (streptococci tan máu β nhóm B). Hầu hết các chủng streptococci tan máu β khác. Nhiều chủng *Streptococcus faecalis* (enterococcus).
- **Vi khuẩn Gram âm:** *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. và *Citrobacter* spp.; *H. influenzae*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia* spp.; *Serratia* spp. (kể cả *S. marcescens*), *Salmonella* spp.; *Shigella* spp.; *Pseudomonas aeruginosa* và vài chủng *Pseudomonas* spp.; *Acinetobacter calcoaceticus*; *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*.
- **Vi khuẩn kỵ khí:** Trừ khuẩn Gram âm (bao gồm *Bacteroides fragilis*, các *Bacteroides* spp. khác và *Fusobacterium* spp.); cầu khuẩn gram dương và gram âm (bao gồm *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. và *Veillonella* spp.); trực khuẩn Gram dương (bao gồm *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp. và *Lactobacillus* spp.).

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

- Nồng độ thuốc trong huyết thanh tỉ lệ với liều dùng. Nồng độ đỉnh trung bình của sulbactam và cefoperazon trong huyết thanh sau khi dùng 2 g CPZ/SBT (1 : 1) tiêm tĩnh mạch sau 5 phút tương ứng là 130,2 mcg/mL và 236,8 mcg/mL.
- Cả hai chất đều phân bố tốt vào các mô và dịch thể bao gồm cả dịch mắt, túi mắt, da, ruột thừa, vòi trứng, buồng trứng, tử cung và các nơi khác. Sau khi dùng da liễu, không có thay đổi đáng kể về được động học và không thấy tích tụ thuốc khi cho dùng mỗi 8 - 12 giờ.
- Khoảng 84% liều sulbactam và 25% liều cefoperazon trong dạng phối hợp CPZ/SBT được thải trừ qua thận. Phần lớn lượng cefoperazon còn lại được thải trừ qua mật. Sau khi tiêm, thời gian bán hủy trung bình của sulbactam là 1 giờ và của cefoperazon là 1,7 giờ.
- **Rối loạn chức năng thận:** Bệnh nhân suy chức năng thận hoàn toàn có thời gian bán hủy sulbactam kéo dài rõ rệt (trung bình 6,9 và 9,7 giờ trong các nghiên cứu riêng biệt). Thận phần làm thay đổi đáng kể thời gian bán hủy, độ thanh thải toàn thân và thể tích phân phối sulbactam. Không có thay đổi đáng kể về được động học của cefoperazon ở các bệnh nhân suy thận.
- Được động học của sulbactam tương quan rõ với mức độ suy thận trong khi được động học của cefoperazon tương quan rõ với mức độ suy gan.
- **Trẻ em:** Không có thay đổi đáng kể về được động học so với người lớn.

QUẢ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

- Quả liều có thể gây ra những biểu hiện quá mức của các tác dụng phụ. Nồng độ kháng sinh betalactam cao trong dịch não tủy có thể gây các tác dụng phụ trên thần kinh, bao gồm cả co giật.
- Có thể dùng thẩm phân máu để gia tăng thải trừ thuốc khỏi cơ thể khi có quá liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

KHUYẾN CÁO

- Để xa tầm tay trẻ em.
- Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

BẢO QUẢN: Trong bao bì kín, ở nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30 °C.

Dung dịch đã pha ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và trong 5 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

CÔNG TY TNHH DP SHINPOONG DAEWOO

Nhà máy: Số 13, Đường 9A KCN Biên Hòa 2, Đồng Nai, Việt Nam

Văn phòng: Phòng 07, tầng 9, Tháp R1, Tòa nhà Everich, Số 968 Đường 3/2, P.15, Q.11, TP. HCM

ĐT: (08) 22250683 Fax: (08) 22250682 Email: shinpoong@spd.com.vn



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

Complex antibiotics

BACTAPEZONE Injection

(Cefoperazone sodium / Sulbactam sodium [ratio of 1 : 1])

COMPOSITION: Each vial contains:

- Active ingredient:
 - Cefoperazone 500mg or 1g
 - Sulbactam 500mg or 1g

(as mixture of Cefoperazone sodium and Sulbactam sodium)

DOSAGE FORM: Powder for injection.

HOW SUPPLIED: Box of 1 vial. Box of 10 vials.

INDICATIONS

- Monotherapy: Cefoperazone/sulbactam (CPZ/SBT) is indicated for the following infections caused by susceptible organisms: Respiratory tract infections (upper and lower); urinary tract infections (upper and lower); peritonitis, cholecystitis, cholangitis and other intra-abdominal infections; septicemia; meningitis; skin and soft tissue infections; bone and joint infections; pelvic inflammatory disease, endometritis, gonorrhea and other infections of the genital tract.
- Combination therapy: Most infections can be treated adequately with CPZ/SBT alone. However, they may be used concomitantly with other antibiotics if such combinations are indicated. If an aminoglycoside is used, renal function should be monitored during the course of therapy.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage is expressed in term of the cefoperazone content.

- Adults:** The daily recommended dose is 1 – 2 g of cefoperazone, taken every 12 hours in equally divided doses. In severe or refractory infections, the daily dosage may be increased up to 4 g of cefoperazone activity. Patients may require additional cefoperazone administered separately because the recommended maximum daily dose of sulbactam is 4 g.
- Renal dysfunction:** Dosage regimens should be adjusted in patients with marked decrease in renal function (creatinine clearance (Cl_{cr}) of less than 30 mL/min).

Cl _{cr} (mL/min)	Maximum daily dose of sulbactam
15 – 30	1 g every 12 hours (2 g/day)
< 15	500 mg every 12 hours (1 g/day)

In severe infections, it may be necessary to administer additional cefoperazone. Dosing should be scheduled to follow a dialysis period.

- Children:** The recommended dose is 20 – 40 mg/kg/day of cefoperazone, taken every 6 – 12 hours in equally divided doses. In severe or refractory infections, these dosages may be increased up to 160 mg/kg/day of cefoperazone activity, taken in 2 – 4 equally divided doses. In neonates in the first week of life, the drug should be given every 12 hours. The maximum dosage of sulbactam in pediatrics should not exceed 80 mg/kg/day. For doses requiring > 80 mg/kg/day cefoperazone activity, administer cefoperazone separately.
- Administration:** Bactapezone is administered by slow intravenous injection over a minimum of 3 minutes or intravenous infusion over 15 – 60 minutes.
- Preparation of solution and administration**

Vial	Ratio of Cefoperazone / Sulbactam	Volume of diluent
1 g	1 : 1	3.4 mL
2 g	1 : 1	6.7 mL

CPZ/SBT is compatible with water for injection, 5% dextrose, 0.9% sodium chloride, 5% dextrose in normal saline at concentrations of 5 – 125 mg/mL sulbactam.

Lactated Ringer's Solution: Sterile water for injection should be used for reconstitution. A 2-step dilution is required using sterile water for injection further diluted with lactated Ringer's solution to a sulbactam concentration of 5 mg/mL (use 2 in 50 mL initial dilution or 4 in 100 mL initial dilution of Lactated Ringer's solution).

- Intravenous (IV) infusion:** Each vial should be reconstituted with the appropriate amount of 5% dextrose, 0.9% sodium chloride injection or sterile water for injection and then diluted to 20 mL with the same solution (except sterile water) followed by administration over 15 – 60 minutes.
- IV injection:** Each vial should be reconstituted as above and administered over a minimum of 3 minutes.

INCOMPATIBILITIES

- Aminoglycosides:** Solutions of CPZ/SBT should not be directly mixed. If combination therapy is contemplated, this can be accomplished by sequential intermittent IV infusion provided that separate secondary IV tubing is used, and that the primary IV tubing is adequately irrigated with an approved diluent between doses. Doses of CPZ/SBT be administered throughout the day at times as far removed from the administration of the aminoglycoside as possible.
- Lactated Ringer's solution, 2% Lidocaine solution:** Initial reconstitution with these solutions should be avoided. A 2-step dilution process involving initial reconstitution in water for injection should be used.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to sulbactam, penicillin, cefoperazone or to other cephalosporins.

PRECAUTIONS

- Hypersensitivity:** Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions have been reported. These reactions are more apt to occur in individuals with history of hypersensitivity reactions to multiple allergens. If an allergic reaction occurs, the drug should be discontinued and the appropriate therapy instituted. Serious anaphylactic reactions require immediate emergency treatment with epinephrine. Oxygen, IV steroids, and airway management, including intubation, should be administered as indicated.
- Hepatic dysfunction:** Dose modification may be necessary in cases of severe biliary obstruction, severe hepatic disease and in cases of renal dysfunction coexistent with one of those conditions. In these cases, dosage should not exceed 2 g/day of CPZ without close monitoring of serum concentrations.
- Vitamin K deficiency** has occurred, esp. in patients at risk such as poor diet, malabsorption states (cystic fibrosis) and those on prolonged IV alimentation regimens. Prothrombin time should be monitored in these patients receiving anticoagulants and exogenous vitamin K administered as indicated.
- Overgrowth of nonsusceptible organisms** may occur during prolonged use. Patients should be observed carefully. Check periodically for system dysfunctions (including renal, hepatic and hematopoietic systems) during extended therapy, particularly in neonates, premature and other infants.
- Infancy:** CPZ/SBT has been effectively used in infants. It has not been extensively studied in premature infants and neonates. Therefore, potential benefits and possible risks involved should be considered before instituting therapy.

USE IN PREGNANCY AND BREAST FEEDING

- Sulbactam and cefoperazone crosses the placental barrier. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Should use this drug during pregnancy only if clearly needed.
- Only small quantities of sulbactam and cefoperazone are excreted in human milk. Caution should be exercised when this drug is administered to a nursing mother.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

It is unlikely to impair a patient's ability to drive or use machinery.

DRUG INTERACTIONS

- Alcohol:** A reaction characterized by flushing, sweating, headache and tachycardia has been reported when alcohol was ingested during and as late as the 5th day after cefoperazone administration. For patients requiring artificial feeding orally or parenterally, solutions containing ethanol should be avoided.
- A false-positive reaction for glucose in urine may occur with Benedict's or Fehling's solution.
- Warfarin and heparin: increase hypoprothrombinemia effect of Cefoperazone.

SIDE EFFECTS

CPZ/SBT is generally well tolerated. The majority of adverse events are of mild or moderate severity and are tolerated with continued treatment.

- Gastrointestinal** (the most frequent side effects observed with CPZ/SBT): diarrhea/loose, nausea and vomiting.
- Dermatologic reactions:** maculopapular rash, urticaria. These reactions are more likely to occur in patients with a history of allergies, particularly to penicillin.
- Hematology:** slight decreases in neutrophils, reversible neutropenia, positive direct Coombs' test, decreased hemoglobin and hematocrit, transient eosinophilia, thrombocytopenia, hypoprothrombinemia.
- Miscellaneous:** headache, fever, injection pain and chills.
- Transient elevations of liver function tests:** SGOT, SGPT, alkaline phosphatase and bilirubin.
- Local reactions:** transient pain following IM administration, phlebitis at infusion site.
- In post-marketing experience the following additional undesirable effects have been reported:** anaphylactoid reaction (including shock), hypotension, pseudomembranous colitis, leucopenia, pruritis, Stevens-Johnson syndrome, hematuria, vasculitis.

Inform doctor with side effects when using medicine.

PHARMACODYNAMICS

- The antibacterial component of Cefoperazone/sulbactam (CPZ/SBT) is cefoperazone, a 3rd generation cephalosporin, which acts against sensitive organisms by inhibiting biosynthesis of cell wall mucopolysaccharide. Sulbactam does not possess any useful antibacterial activity, except against Neisseriaceae and Acinetobacter. However, it is an irreversible inhibitor of most important β-lactamases produced by β-lactam antibiotic-resistant organisms.
- Sulbactam has the potential for preventing the destruction of penicillins and cephalosporins by resistant organisms. As sulbactam also binds with some penicillin-binding proteins, sensitive strains are also often rendered more susceptible to CPZ/SBT than to cefoperazone alone.
- The combination of sulbactam and cefoperazone is active against all organisms sensitive to cefoperazone. In addition, it demonstrates synergistic activity (up to 4-fold reduction in MIC for the combination versus those for each component) in a variety of organisms, most markedly the following: *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides* spp., *Staphylococcus* spp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*.
- CPZ/SBT is active *in vitro* against a wide variety of clinically significant organisms:

- Gram-positive organisms:** *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* (including penicillinase-producing strains); *Streptococcus pneumoniae*, *Strep. pyogenes* (Group A β-hemolytic streptococci), *Streptococcus agalactiae* (Group B β-hemolytic streptococci). Most other strains of β-hemolytic streptococci. Many strains of *Streptococcus faecalis* (enterococcus).
- Gram-negative organisms:** *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. and *Citrobacter* spp.; *H. influenzae*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia* spp., *Serratia* spp. (including *S. marcescens*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and some other *Pseudomonas* spp.; *Acinetobacter calcoaceticus*; *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*.
- Anaerobic organisms:** Gram-negative bacilli (including *Bacteroides fragilis*, other *Bacteroides* spp., and *Fusobacterium* spp.); Gram-positive and Gram-negative cocci (including *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. and *Veillonella* spp.); Gram-positive bacilli (including *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp. and *Lactobacillus* spp.)

PHARMACOKINETICS

- Serum concentrations have been shown to be proportional to the dose administered. Mean *r* sulbactam and cefoperazone concentrations after the administration of 2 g of CPZ/SBT (1 g IV over 5 min) were 130.2 and 236.8 mcg/mL, respectively.
- Both distribute well into a variety of tissues and fluids including bile, gall bladder, skin, appendix, fallopian tubes, ovary, uterus and others. After multiple dosing, no significant changes in the pharmacokinetics have been reported and no accumulation has been observed when administered every 8 – 12 hours.
- Approximately 84% of the sulbactam dose and 25% of the cefoperazone dose administered with CPZ/SBT is excreted by the kidney. Most of the remaining dose of CPZ is excreted in the bile. The mean half-life for sulbactam and cefoperazone are about 1 hour and 1.7 hours, respectively.
- Renal dysfunction:** Patients who are functionally anephric showed a significantly longer half-life of sulbactam (mean 6.9 and 9.7 hours in separated studies). Hemodialysis significantly altered the half-life, total body clearance, and volume of distribution of sulbactam. No significant differences have been observed in the pharmacokinetics of CPZ in renal failure patients.
- The pharmacokinetics of sulbactam correlated well with the degree of renal dysfunction while for cefoperazone there was a good correlation with the degree of hepatic dysfunction.
- Children:** There are no significant changes in the pharmacokinetics compared to adult values.

OVERDOSAGE

- Overdosage of the drug would be expected to produce manifestations that are principally extensions of the adverse reactions. High CSF concentrations of β-lactam antibiotics may cause neurologic side effects, including seizures.
- Hemodialysis may enhance elimination of the drug from the body if overdosage occurs in patients with impaired renal function.

RECOMMENDATION

- Keep out of the reach of the children.
- This drug is used only by doctor's prescription.
- Read carefully the leaflet before use.
- For further information, please contact your doctor.

STORAGE: In a tight container, at dry place, protected from light, temperature below 30°C.

Reconstituted solution is stable for 24 hours at room temperature and 5 days when refrigerated.

EXPIRY DATE: 24 months from the manufactured date.

SPECIFICATION: Manufacturer.



SHINPOONG DAEWOO PHARMA CO., LTD.

Factory: No. 13 - Street 9A, Bien Hoa Industrial Zone No. 2, Dongnai Province, Viet Nam.
Office: Room 07, Floor 09, Tower R1, The Everich Building, No. 968 Street 3/2, Ward 15, Dist. 11, HCMC
Tel : (08) 22250683 Fax : (08) 22250682 Email: shinpoong@spd.com.vn