



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG: (Nội dung gồm 07 trang)

CEFOPERAZONE 0,5 g

CEFOPERAZONE 1 g

CEFOPERAZONE 2 g

THUỐC BỘT PHA TIÊM

GMP - EU

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi lọ thuốc bột pha tiêm **Cefoperazone 0,5 g** chứa:

Thành phần dược chất: Cefoperazon (dưới dạng Cefoperazon natri).....0,5 g

Thành phần tá dược: Không có

Mỗi lọ thuốc bột pha tiêm **Cefoperazone 1 g** chứa:

Thành phần dược chất: Cefoperazon (dưới dạng Cefoperazon natri).....1 g

Thành phần tá dược: Không có

Mỗi lọ thuốc bột pha tiêm **Cefoperazone 2 g** chứa:

Thành phần dược chất: Cefoperazon (dưới dạng Cefoperazon natri).....2 g

Thành phần tá dược: Không có

DẠNG BẢO CHẾ:

Thuốc bột pha tiêm.

Bột vô khuẩn, kết tinh, màu trắng đến vàng nhạt, đóng trong lọ thủy tinh nút kín.

CHỈ ĐỊNH:

Cefoperazone được sử dụng tương tự như ceftazidim trong điều trị các nhiễm khuẩn nhạy cảm, đặc biệt trong nhiễm *Pseudomonas* spp.. Tuy nhiên, thuốc không được khuyến cáo dùng trong điều trị viêm màng não do thấm vào dịch não tủy ít.

Cefoperazon được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm sau: nhiễm khuẩn đường mật, đường hô hấp trên và dưới, da và mô mềm, xương khớp, thận và đường tiết niệu, viêm vùng chậu và nhiễm khuẩn sản phụ khoa, viêm phúc mạc và nhiễm khuẩn trong ổ bụng; nhiễm khuẩn huyết, bệnh lậu.

Có thể dùng cefoperazon làm thuốc thay thế có hiệu quả cho một số loại penicilin phổ rộng có kết hợp hoặc không kết hợp với aminoglycosid để điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas* ở những người bệnh quá mẫn với penicilin.

Nếu dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do *Pseudomonas* thì nên kết hợp với một aminoglycosid.

LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Người lớn:

- *Nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình:* liều thường dùng là 1 – 2 g, mỗi 12 giờ một lần.



- **Nhiễm khuẩn nặng:** có thể sử dụng đến 12 g/ 24 giờ, chia làm 2-4 phân liều.
 - **Bệnh nhân suy giảm miễn dịch:** có thể tăng đến 16 g/ngày bằng đường tiêm truyền liên tục.
 - **Bệnh nhân bị bệnh gan hoặc tắc mật:** không quá 4 g/ 24 giờ.
 - **Bệnh nhân bị suy cả gan và thận:** 1 – 2 g/ 24 giờ.
- Nếu dùng liều cao hơn phải theo dõi nồng độ cefoperazon trong huyết tương.
- **Người bệnh suy thận:** có thể sử dụng cefoperazon với liều thường dùng mà không cần điều chỉnh liều lượng vì thuốc thải trừ chính qua đường mật. Nếu có dấu hiệu tích lũy thuốc, phải giảm liều cho phù hợp.

Liệu trình cefoperazon trong điều trị các nhiễm khuẩn do *Streptococcus* tan huyết beta nhóm A phải tiếp tục trong ít nhất 10 ngày để giúp ngăn chặn thấp khớp cấp hoặc viêm cầu thận.

Đối với người bệnh đang điều trị thẩm tách máu, có thể phải điều chỉnh cho liều cefoperazon sau thẩm tách máu vì cefoperazon bị loại bỏ một phần trong khi thẩm phân máu.

Trẻ em:

Mặc dù tính an toàn và hiệu lực của cefoperazon ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định, thuốc đã được khuyến cáo dùng đường tĩnh mạch cho trẻ em với liều 25 – 100 mg/kg, cứ 12 giờ một lần; trẻ sơ sinh với liều 50 mg/kg cách 12 giờ một lần; trẻ nhỏ 25 – 50 mg/kg cách 6 - 12 giờ một lần. Liều tối đa 400 mg/kg/ngày, không vượt quá 6 g/ngày.

Đường dùng:

- Tiêm bắp
- Tiêm truyền tĩnh mạch gián đoạn (15-30 phút)
- Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục

Hướng dẫn cách pha thuốc tiêm:

Cách pha thuốc:

Để tránh biến chứng nhiễm khuẩn khi tiêm, phải thực hiện thao tác vô trùng khi pha thuốc. Dung dịch sau khi pha phải dùng ngay để ngăn ngừa nguy cơ nhiễm khuẩn. Nếu dung dịch sau khi pha không được sử dụng ngay thì thời gian và điều kiện bảo quản dung dịch là trách nhiệm của người sử dụng.

Để yên dung dịch thuốc sau khi pha cho tan bột để quan sát bột thuốc đã tan hết chưa. Khi hòa tan cefoperazon ở nồng độ cao (trên 333 mg/ml), cần phải lắc mạnh và lâu. Độ tan tối đa khoảng 475 mg/ml.

Dung môi pha tiêm thích hợp:

- Dextrose 5 %
- Dextrose 10 %
- Natri clorid 0,9 %
- Nước cất pha tiêm (không dùng để tiêm truyền tĩnh mạch)

Chuẩn bị thuốc tiêm truyền tĩnh mạch:

Nồng độ khoảng 2 – 50 mg/ml được khuyến cáo dùng tiêm truyền tĩnh mạch.

- **Tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục:** Hòa tan mỗi gram cefoperazon với 5 ml một trong các dung môi pha tiêm thích hợp. Sau đó, pha loãng tiếp trong 20 – 40 ml dung dịch pha loãng thích hợp (như dung dịch dextrose 5 %, dung dịch dextrose 10 %, dung dịch natri clorid 0,9 %) và tiêm truyền trong 15-30 phút.
- **Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục:** Hòa tan mỗi gram cefoperazon với 5 ml một trong các dung môi pha tiêm thích hợp. Sau đó, pha loãng tiếp để nồng độ cuối cùng đạt 2 – 25 mg/ml.



Chuẩn bị thuốc tiêm bắp:

Tiêm bắp: Sử dụng dung môi thích hợp để pha dung dịch thuốc tiêm bắp.

Tiến hành như sau:

Hàm lượng	Nồng độ cefoperazon	Thể tích dung dịch thêm vào	Thể tích lấy ra để tiêm
0,5 g	250 mg/ml	1,9 ml	2 ml
1 g	250 mg/ml	3,8 ml	4 ml
2 g	250 mg/ml	7,2 ml	8 ml

Độ ổn định của dung dịch sau khi pha:

- Độ ổn định lý hóa của dung dịch cefoperazon truyền tĩnh mạch là 24 giờ ở nhiệt độ phòng (25°C) và 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh (2 °C - 8°C).

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

Thuốc chỉ dùng một lần. Dung dịch còn thừa sau khi sử dụng phải được loại bỏ.

Dung dịch thuốc sau khi pha không được có tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường, không bị kết tủa.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Người bệnh có tiền sử dị ứng với cefoperazon và kháng sinh nhóm cephalosporin.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefoperazon, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Phản ứng chéo quá mẫn (bao gồm sốc phản vệ) đã thấy xảy ra trong số các người bệnh dị ứng với kháng sinh nhóm beta - lactam nên dùng cefoperazon phải thận trọng, theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng sốc phản vệ trong lần dùng thuốc đầu tiên và sẵn sàng mọi thứ để điều trị sốc phản vệ nếu người bệnh trước đây đã dị ứng với penicilin. Tuy nhiên, với cefoperazon, phản ứng quá mẫn chéo với penicilin có tỷ lệ thấp.

Sử dụng cefoperazon dài ngày có thể làm phát triển quá mức các chủng không nhạy cảm. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm, phải ngừng sử dụng thuốc.

Đã có báo cáo viêm đại tràng màng giả khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng; vì vậy cần phải quan tâm tới việc chẩn đoán bệnh này và điều trị với metronidazol cho người bệnh bị tiêu chảy nặng liên quan tới sử dụng kháng sinh. Nên thận trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là bệnh viêm đại tràng.

Cefoperazon có chứa chuỗi N-methylthiotetrazol, cấu trúc liên quan tới giảm prothrombin huyết. Giảm prothrombin huyết được báo cáo đã thấy trên người bệnh dùng cefoperazon nhưng hiếm khi gây chảy máu. Cần theo dõi thời gian prothrombin ở người bệnh có nguy cơ giảm prothrombin huyết và sử dụng vitamin K nếu cần. Đặc biệt theo dõi hàm lượng prothrombin ở người bệnh bị rối loạn hấp thu hoặc được nuôi ăn qua đường tĩnh mạch; nếu cần dùng thêm vitamin K.

Thuốc bột pha tiêm Cefoperazone có chứa ion Na⁺. Do đó, thận trọng khi dùng thuốc cho người suy giảm chức năng thận hoặc bệnh nhân cần kiểm soát natri trong chế độ ăn.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Nghiên cứu về sinh sản trên chuột nhắt, chuột cống và khi không cho thấy tác hại đến bào thai. Cephalosporin thường được xem là có thể sử dụng an toàn trong khi có thai.

Tuy nhiên, vì chưa có đầy đủ các nghiên cứu có kiểm soát chặt chẽ về dùng cefoperazon trên người



mang thai và cefoperazon vào được nhau thai nên chỉ dùng thuốc này cho người mang thai nếu thật cần thiết.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Cefoperazon bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ thấp (vào khoảng 0,4 - 0,9 microgam/ml sau khi tiêm truyền liều 1 g). Những ảnh hưởng trên trẻ đang bú mẹ chưa được biết, xem như nồng độ thấp này không có tác động trên trẻ đang bú sữa mẹ, nhưng cần thận trọng khi sử dụng cefoperazon cho người đang cho con bú, đặc biệt chú ý trường hợp trẻ bị tiêu chảy, tưa và nổi ban.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ 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 KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

Có thể xảy ra các phản ứng giống disulfiram với các triệu chứng đặc trưng như đỏ bừng, ra mồ hôi, đau đầu, buồn nôn, nôn và nhịp tim nhanh nếu uống rượu hoặc dùng chế phẩm có rượu trong khi điều trị và trong vòng 72 giờ sau khi dùng cefoperazon.

Sử dụng đồng thời aminoglycosid và một số cephalosporin có thể làm tăng nguy cơ độc với thận. Mặc dù tới nay chưa thấy xảy ra với cefoperazon, cần theo dõi chức năng thận của người bệnh, đặc biệt là những người suy thận dùng đồng thời cefoperazon và aminoglycosid. Nếu cefoperazon được dùng đồng thời với các kháng sinh nhóm aminoglycosid thì nên tiêm riêng rẽ.

Hoạt tính kháng khuẩn của cefoperazon và aminoglycosid *in vitro* có thể cộng hoặc hiệp đồng chống một vài vi khuẩn Gram âm bao gồm *P. aeruginosa* và *Serratia marcescens*; tuy nhiên sự hiệp đồng này không tiên đoán được. Nói chung khi phối hợp các thuốc đó cần xác định *in vitro* tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với hoạt tính phối hợp của thuốc.

Sử dụng đồng thời với warfarin và heparin có thể làm tăng tác dụng giảm prothrombin huyết của cefoperazon, tăng nguy cơ chảy máu.

Khi dùng đồng thời với các thuốc độc cho gan, cần theo dõi chức năng gan.

Không giống như đối với các cephalosporin khác, probenecid không gây ảnh hưởng đến độ thanh thải cefoperazon qua thận. Cefoperazon có thể làm giảm hoạt lực của vắc xin thương hàn. Cefoperazon có thể gây kết quả dương tính giả khi xác định glucose trong nước tiểu.

Tương kỵ của thuốc:

Có tương kỵ về vật lý giữa cefoperazon và aminoglycosid. Nếu sử dụng kết hợp cefoperazon và aminoglycosid, các thuốc này phải dùng riêng rẽ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Thường gặp (ADR > 1/100):

- Máu: Tăng tạm thời bạch cầu ưa eosin, thử nghiệm Coombs dương tính.
- Tiêu hóa: Tiêu chảy.
- Da: Ban da dạng sẩn.

Ít gặp (1/1000 > ADR > 1/100):

- Toàn thân: Sốt.
- Máu: Giảm bạch cầu trung tính có hồi phục, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu.
- Da: Mây đay, ngứa.
- Tại chỗ: Đau tạm thời tại chỗ tiêm bắp, viêm tĩnh mạch tại nơi tiêm truyền.

Hiếm gặp (ADR < 1/1000):



Thần kinh trung ương: Co giật (với liều cao và suy giảm chức năng thận), đau đầu, tình trạng bồn chồn.

Máu: Giảm prothrombin huyết.

- Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm đại tràng màng giả.
- Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson.
- Gan: Vàng da ứ mật, tăng nhẹ AST, ALT và phosphatase kiềm.
- Thận: Nhiễm độc thận có tăng tạm thời urê huyết/ creatinin, viêm thận kẽ.
- Thần kinh cơ và xương: Đau khớp.
- Khác: Bệnh huyết thanh, bệnh nấm Candida.

Hướng dẫn xử trí ADR:

- Ngừng sử dụng cefoperazon. Trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí và sử dụng epinephrin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).
- Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần xem xét cho dùng các dịch và chất điện giải, bổ sung protein và điều trị với thuốc uống metronidazol.
- Nếu bị co giật, phải ngừng sử dụng thuốc. Có thể điều trị với thuốc chống co giật nếu có chỉ định lâm sàng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng:

Các triệu chứng quá liều bao gồm tăng kích thích thần kinh cơ, co giật đặc biệt ở người bệnh suy thận.

Xử trí:

Xử trí quá liều cần cân nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường của người bệnh.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Nếu người bệnh phát triển các cơn co giật, ngừng sử dụng thuốc ngay; có thể sử dụng liệu pháp chống co giật nếu có chỉ định về lâm sàng. Thẩm tách máu có thể có tác dụng giúp thải loại thuốc khỏi máu, ngoài ra phần lớn các biện pháp là điều trị hỗ trợ hoặc chữa triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

- Nhóm dược lý: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3.
- Mã ATC: J01DD12.
- **Cơ chế hoạt động:**

Cefoperazon là một cephalosporin tiêm thể hệ 3, có khả năng diệt khuẩn do gắn với màng thành tế bào vi khuẩn, ức chế tổng hợp thành tế bào của vi khuẩn đang phát triển, gây chết tế bào. Cefoperazon có tác dụng tương tự như ceftazidim, nhưng kém ceftazidim đôi chút về hoạt tính đối với một số *Enterobacteriaceae*. Cefoperazon có tác dụng với *Pseudomonas aeruginosa*, tuy vậy kém hơn so với ceftazidim. Cefoperazon rất bền vững đối với nhiều beta-lactamase của hầu hết các vi khuẩn Gram âm, nhưng so với cefotaxim lại dễ bị thủy phân hơn bởi một số beta-lactamase.

- **Cơ chế kháng thuốc:**

Có 3 cơ chế chính kháng cefoperazon:



- Biến đổi đích đến PBP, thường xảy ra ở vi khuẩn gram dương.
- Sự tạo ra beta-lactamase phổ rộng hoặc sự biểu hiện quá mức của các beta-lactamase xác định nhiễm sắc thể (chromosomally determined beta-lactamases) trong vi khuẩn gram âm.
- Giảm hấp thu hoặc tăng thải ở một số vi khuẩn Gram âm.

- **Phổ tác dụng của cefoperazon rộng, bao gồm:**

Các vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Staphylococcus aureus*, các chủng sản xuất hoặc không sản xuất penicilinase, *S. epidermidis*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes* (Strept huyết tán beta nhóm A), *Strept. agalactiae* (Strept huyết tán beta nhóm B); *Enterococcus* (*Strept. faecalis*, *Strept. faecium* và *Strept. durans*).

Mặc dù phần lớn các mẫu phân lập từ lâm sàng của các chủng *Enterococcus* không nhạy cảm với cefoperazon nhưng lại rơi vào đúng trong vùng nhạy cảm trung gian và kháng vừa phải với cefoperazon nên trong lâm sàng, điều trị các nhiễm khuẩn do *Enterococcus* bằng cefoperazon vẫn có kết quả, nhất là khi tác nhân gây bệnh gồm nhiều loại vi khuẩn. Cần phải thận trọng khi dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do *Enterococcus* và phải đạt đủ nồng độ cefoperazon trong huyết thanh.

Các vi khuẩn ưa khí Gram âm: *E. coli*, *Klebsiella* spp. (bao gồm *K. pneumoniae*), *Enterobacter* spp., *H. influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (trước đây là *Proteus rettgeri*; một số chủng *Acinetobacter calcoaceticus*; *Neisseria gonorrhoeae*.

Vi khuẩn kỵ khí: Cầu khuẩn Gram dương (bao gồm *Peptococcus* và *Peptostreptococcus*); *Clostridium* spp., *Bacteroides fragilis*; các chủng bacteroid khác.

Cefoperazon cũng có tác dụng *in vitro* đối với nhiều loại vi khuẩn gây bệnh khác nhau tuy chưa rõ về ý nghĩa lâm sàng. Các vi khuẩn này gồm có: *Salmonella* và *Shigella* spp., *Serratia liquefaciens*, *N. meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp. và các chủng *H. influenzae* và *N. gonorrhoeae* sản xuất beta-lactamase. Tác dụng của cefoperazon tăng lên khi phối hợp với sulbactam là chất ức chế beta-lactamase, đặc biệt đối với *Enterobacteriaceae* và *Bacteroides* spp., nhưng phối hợp này không tác dụng đối với *Pseudomonas aeruginosa* đã kháng thuốc.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Cefoperazon không hấp thu qua đường tiêu hóa nên phải dùng đường tiêm.

Thuốc tiêm cefoperazon là dạng muối natri cefoperazon. Tiêm bắp các liều 1 g hoặc 2 g cefoperazon, nồng độ đỉnh huyết tương ứng là 65 và 97 microgam/ml sau 1 đến 2 giờ. Tiêm tĩnh mạch, 15 đến 20 phút sau, nồng độ đỉnh huyết tương gấp 2 - 3 lần nồng độ đỉnh huyết tương của tiêm bắp. Nửa đời của cefoperazon trong huyết tương khoảng 2 giờ, thời gian này kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và ở người bị bệnh gan hoặc đường mật. Cefoperazon gắn kết với protein huyết tương từ 82 đến 93%, tùy theo nồng độ.

Cefoperazon phân bố rộng khắp trong các mô và dịch cơ thể. Thể tích phân bố biểu kiến của cefoperazon ở người lớn khoảng 10 - 13 lít/kg và ở trẻ sơ sinh khoảng 0,5 lít/kg. Cefoperazon thường kém thâm nhập vào dịch não tủy. Cefoperazon qua nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ thấp.

Cefoperazon được thải trừ chủ yếu ở mật (70% đến 75%) và nhanh chóng đạt được nồng độ cao



trong mật. Cefoperazon được thải trừ trong nước tiểu chủ yếu qua lọc cầu thận. Đến 30% liều sử dụng thải trừ trong nước tiểu ở dạng không đổi trong vòng 12 đến 24 giờ. Ở người bị bệnh gan hoặc mật, tỷ lệ thải trừ trong nước tiểu tăng. Cefoperazon A là sản phẩm phân hủy ít có tác dụng hơn cefoperazon và chỉ tìm thấy rất ít *in vitro*.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 01 lọ.

Hộp 10 lọ.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Không quá 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Tiêu chuẩn: USP



Cơ sở sản xuất:

Chi nhánh 3 - CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM IMEXPHARM
tại Bình Dương.

Số 22, đường số 2, KCN Việt Nam - Singapore II, phường Hòa Phú,
TP. Thủ Dầu Một, tỉnh Bình Dương.

Hotline: 1800 555 535 Email: imp@imexpharm.com



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh