

**UNSEFERA®**

Cefoperazon 1 g - 2 g

**1. TÊN THUỐC  
UNSEFERA® 1 G  
UNSEFERA® 2 G****2. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

**3. THÀNH PHẦN**

Thành phần hoạt chất:

**UNSEFERA® 1 G:** Mỗi lọ chứa 1 g cefoperazon dưới dạng cefoperazon natri.**UNSEFERA® 2 G:** Mỗi lọ chứa 2 g cefoperazon dưới dạng cefoperazon natri.

Thành phần tá dược: Không có

**4. DẠNG BẢO CHẾ**

Bột pha tiêm màu trắng đến vàng nhạt, đựng trong lọ thủy tinh, nút cao su, niêm nhôm.

**5. CHỈ ĐỊNH**

Cefoperazon được sử dụng trong điều trị các nhiễm khuẩn sau đây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp gây ra bởi *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (chủng sinh penicillinase và không sinh penicillinase), *S. pyogenes* (Streptococci tan máu beta nhóm A), *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, và các loài *Enterobacter*.Viêm phúc mạc và nhiễm khuẩn khác trong ổ bụng gây ra bởi *E. coli*, *P. aeruginosa* và vi khuẩn gram âm kỵ khí (kể cả *Bacteroides fragilis*).Nhiễm khuẩn huyết gây ra bởi *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Klebsiella pneumoniae*, các loài *Proteus* (indol dương và indol âm tính), *Clostridium* spp. và cầu khuẩn Gram dương kỵ khí.Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da gây ra bởi *S. aureus* (các chủng sinh penicillinase và không sinh penicillinase), *S. pyogenes* và *P. aeruginosa*.Bệnh viêm vùng chậu, viêm nội mạc tử cung và các nhiễm khuẩn khác của đường sinh dục nữ gây ra bởi *N. gonorrhoeae*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *E. coli*, *Clostridium* spp., Các loài vi khuẩn (kể cả *Bacteroides fragilis*), và cầu khuẩn gram dương kỵ khí.Cefoperazon không có hoạt tính chống lại *Chlamydia trachomatis*. Vì vậy, khi sử dụng cefoperazon để điều trị bệnh viêm vùng chậu và *C. trachomatis* là một trong những tác nhân nghi ngờ gây bệnh, cần phải bổ sung thêm tác nhân kháng *chlamydia*.Nhiễm khuẩn đường tiết niệu gây ra bởi *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa*.Nhiễm cầu khuẩn: Mặc dù cefoperazon đã được chứng minh là có hiệu quả lâm sàng trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi enterococci trong trường hợp viêm phúc mạc và nhiễm khuẩn khác trong ổ bụng, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da, bệnh viêm vùng chậu, viêm nội mạc tử cung và các nhiễm khuẩn khác của đường sinh dục nữ, và nhiễm khuẩn đường tiết niệu, phần lớn các chủng enterococci được thử nghiệm trong lâm sàng không nhạy cảm với cefoperazon nhưng chỉ rơi vào hoặc ở vùng nhạy cảm trung gian, và có khả năng kháng vừa phải với cefoperazon. Tuy nhiên, xét nghiệm tinh nhạy cảm *in vitro* có thể không tương quan trực tiếp với kết quả *in vivo*. Mặc dù vậy, liệu pháp điều trị bằng cefoperazon trong lâm sàng vẫn có kết quả trong nhiễm khuẩn đường ruột, nhất là khi tác nhân gây bệnh gồm nhiều loại vi khuẩn. Cần phải thận trọng khi dùng cefoperazon trong điều trị nhiễm cầu

pha tới nồng độ cefoperazon là 250 mg/mL cần sử dụng thêm một dung dịch lidocain. Sự kết hợp này cần được chuẩn bị vô trùng. Nước vô khuẩn pha tiêm và 2% lidocain hydrochlorid cho nồng độ lidocain hydrochlorid xấp xỉ 0,5%.

Quy trình pha loãng được khuyến cáo gồm 2 bước như sau:

**Bước 1:** Thêm lượng nước vô khuẩn pha tiêm như yêu cầu và lắc mạnh cho đến khi bột cefoperazon hòa tan hoàn toàn.**Bước 2:** Thêm lidocain 2% vào trộn đều.

	Nồng độ cefoperazon sau khi pha	Bước 1 Lượng nước vô khuẩn pha tiêm	Bước 2 Lượng dung dịch Lidocain 2%	Lượng dung dịch thu được
1 g	333 mg/mL	2,0 mL	0,6 mL	3 mL
	250 mg/mL	2,8 mL	1,0 mL	4 mL
2 g	333 mg/mL	3,8 mL	1,2 mL	6 mL
	250 mg/mL	5,4 mL	1,8 mL	8 mL

Pha loãng với dung dịch khác (ngoài lidocain HCl)

	Nồng độ cefoperazon sau khi pha	Lượng chất pha loãng thêm vào	Lượng dung dịch thu được
1 g	333 mg/mL	2,6 mL	3 mL
	250 mg/mL	3,8 mL	4 mL
2 g	333 mg/mL	5,0 mL	6 mL
	250 mg/mL	7,2 mL	8 mL

**6. BẢO QUẢN DUNG DỊCH THUỐC SAU KHI PHA:**

Dung dịch cefoperazon 1 g và cefoperazon 2 g sau khi pha loãng với dung môi tương thích, giữ được hoạt tính trong thời gian 24 giờ ở điều kiện nhiệt độ phòng và điều kiện bảo quản lạnh 2-8 °C.

**7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với các kháng sinh cephalosporin và penicilin.

**8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC****CẢNH BÁO:**Phản ứng quá mẫn:

Phản ứng da nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong như hội chứng biểu bì nhiễm độc (TEN), hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và viêm da tróc vảy đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng cefoperazon. Nếu xảy ra bất kỳ một phản ứng da nghiêm trọng nào, nên ngưng thuốc và cần phải bắt đầu điều trị thích hợp (xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile:Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo với việc sử dụng gần như tất cả các tác nhân kháng khuẩn, bao gồm cefoperazon, và có thể nằm trong mức độ nghiêm trọng từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Điều trị bằng các tác nhân kháng khuẩn làm thay đổi hệ vi sinh vật bình thường của đại tràng dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*.*C. difficile* tạo ra các độc tố A và B góp phần vào sự phát triển của CDAD. Hypertoxin được sản xuất bởi các chủng *C. difficile* làm tăng tỷ lệ mắc và tử vong, vì các nhiễm khuẩn này có thể khó điều trị, phải sử dụng kháng sinh dài ngày và có thể cần phải cắt bỏ đại tràng. CDAD được điều trị theo dõi ở tất cả các bệnh nhân có tiêu chảy sau khi dùng thuốc kháng khuẩn. Cần theo dõi bệnh sử cẩn thận vì đã có báo cáo về tiêu chảy do *Clostridium difficile* xảy ra trong hơn 2 tháng kể từ khi điều trị bằng kháng sinh.

Nếu nghi ngờ hoặc được chẩn đoán bị CDAD, cần phải

Sự hợp lực giữa cefoperazon và aminoglycosid đã được chứng minh với nhiều trực khuẩn gram âm. Tuy nhiên, sự tăng hoạt lực của các kết hợp này không dự đoán được. Nếu liệu pháp điều trị này được xem xét, thử nghiệm nhạy cảm *in vivo* nên được thực hiện để xác định hoạt lực của sự kết hợp, và cần theo dõi thận trọng chức năng thận. (Xem mục THẬN TRỌNG, LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

## 6. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

**Cách dùng:** UNSEFERA® được chỉ định qua đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch chậm.

### **Liều dùng:**

Liều thông thường của người lớn là 2 - 4 g mỗi ngày, chia liều mỗi 12 giờ.

Trong nhiễm khuẩn nặng hoặc nhiễm khuẩn do vi khuẩn ít nhạy cảm hơn, tổng liều hàng ngày và/hoặc số lần dùng thuốc có thể tăng lên. Liều điều trị hiệu quả là 6 - 12 g/ngày, chia liều thành 2, 3 hoặc 4 lần/ngày, với liều từ 1,5 - 4 g/lần. Nhiễm khuẩn do *Streptococcus pyogenes*, nên tiếp tục điều trị ít nhất 10 ngày.

Nếu nghi ngờ nhiễm *C. trachomatis*, cần phải thêm tác nhân kháng *chlamydia* thích hợp, vì cefoperazon không có hoạt tính kháng lại vi khuẩn này.

Không được pha chung cefoperazon và aminoglycosid, vì không tương hợp. Khi sử dụng kết hợp (xem CHỈ ĐỊNH) có thể dùng cách truyền ngắt quãng xen kẽ nhau với yêu cầu là dùng đường truyền riêng biệt và đường truyền lần trước phải được súc kỹ với dung dịch pha thích hợp trước khi truyền lần tiếp theo.

Khuyến khích thử nghiệm *in vitro* trong điều trị thuốc kết hợp.

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu lực của cefoperazon ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định, thuốc được khuyến cáo dùng tiêm tĩnh mạch cho trẻ em với liều 25 - 100 mg/kg, cứ mỗi 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. Do tính chất độc của benzyl alcol đối với sơ sinh, không được thêm búp cho trẻ sơ sinh thuốc pha với dung dịch chứa benzyl alcol (chất kim khuẩn).

### **Pha thuốc:**

Pha loãng khởi đầu với các dung dịch sau: Dextrose 5%, natri clorid 0,9%, nước vô khuẩn pha tiêm.

**Pha chung:** Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp có thể được pha loãng ban đầu với bất kỳ dung dịch nào ở trên. Lượng dung dịch rút ra sau khi pha khởi đầu được pha loãng thêm với bất kỳ một trong các dung dịch ở trên.

Trong quá trình này sẽ xuất hiện các bọt khí nhỏ trong dung dịch, trước khi tiến hành pha trộn tiếp nên đợi bọt khí tan ra để giúp cho việc kiểm tra độ hoà tan. Có thể cần thiết phải lắc mạnh và kéo dài để hòa tan cefoperazon ở mức cao hơn nồng độ (trên 333 mg cefoperazon/mL). Độ hòa tan tối đa của cefoperazon là khoảng 475 mg cefoperazon/mL dung dịch pha loãng tương thích.

**Tiêm tĩnh mạch:** Nồng độ cefoperazon trong khoảng giữa 2 mg/mL và 50 mg/mL được khuyến cáo để tiêm tĩnh mạch.

**Cách pha:** Pha khởi đầu với tối thiểu 2,8 ml các dung dịch (Dextrose 5%, natri clorid 0,9%, nước vô khuẩn pha tiêm). Để dễ dàng pha chế, nên pha cefoperazon với 5 ml các dung dịch thích hợp trên. Toàn bộ lượng của dung dịch thu được sau khi pha khởi đầu được pha loãng thêm với bất kỳ một trong các dung dịch tiêm tĩnh mạch trên.

**Tiêm truyền tĩnh mạch với các dung dịch sau:** Dextrose 5%, natri clorid 0,9%.

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch nên được thực hiện theo một trong các cách sau đây:

- Tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục: Dung dịch cefoperazon sau khi pha loãng cần truyền khoảng thời gian 15 - 30 phút.
- Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục: Dung dịch cefoperazon sau khi pha loãng đến nồng độ cuối cùng trong khoảng giữa 2 mg - 25 mg/mL trước khi sử dụng.

### **Cách pha cho tiêm bắp**

Pha loãng cefoperazon với bất kỳ dung dịch nào ở trên, khi

điện phân thích hợp, bổ sung protein điều trị *C. difficile* và các giá trị của các xét nghiệm khác của người bệnh trong lâm sàng.

### **Xuất huyết**

Trường hợp xuất huyết nghiêm trọng, bao gồm cả tử vong, đã được báo cáo với cefoperazon. Theo dõi các dấu hiệu chảy máu, giảm tiểu cầu và bệnh đông máu. ngừng sử dụng cefoperazon nếu có chảy máu dai dẳng và không có giải thích khác được xác định.

### **THẬN TRỌNG**

Kê đơn cefoperazon trong trường hợp không chứng minh được có nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn, chắc chắn sẽ không mang lại lợi ích cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc.

Mặc dù, nồng độ của BUN và creatinin huyết thanh cao thoáng qua đã được quan sát thấy, nhưng chỉ riêng cefoperazon được dùng như không gây độc tính trên thận. Tuy nhiên, việc dùng đồng thời các aminoglycosid và các cephalosporin khác đã gây ra độc tính trên thận.

Cefoperazon được thải trừ chủ yếu trong mật. Nửa đời thải trừ của cefoperazon trong huyết thanh tăng gấp 2-4 lần ở những bệnh nhân bị bệnh gan và/ hoặc tắc nghẽn đường mật. Tổng liều hàng ngày ở những bệnh nhân này không nên vượt quá 4 g/ngày. Nếu sử dụng liều lượng cao hơn, cần theo dõi nồng độ trong huyết thanh.

Bởi vì, cefoperazon được đào thải chủ yếu qua mật (xem DƯỢC ĐỘNG HỌC), bệnh nhân suy thận không cần điều chỉnh liều khi dùng liều thông thường. Khi sử dụng liều cao cefoperazon, cần thường xuyên theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh. Cần phải giảm liều thích hợp khi có báo cáo về sự tích tụ thuốc trong huyết thanh.

Nửa đời thải trừ của cefoperazon giảm nhẹ trong quá trình chạy thận nhân tạo. Vì vậy, cần điều chỉnh liều theo giai đoạn lọc máu. Ở những bệnh nhân cùng lúc có rối loạn chức năng gan và bệnh thận rõ rệt. Liều cefoperazon không được vượt quá 1-2 g mỗi ngày và phải theo dõi sát nồng độ cefoperazon trong huyết thanh.

Cùng như các loại thuốc kháng khuẩn khác, thiếu hụt vitamin K dẫn đến bệnh đông máu đã xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng cefoperazon. Cơ chế này có lẽ liên quan đến việc làm suy yếu hệ vi khuẩn đường ruột, mà các vi khuẩn này có chức năng tổng hợp vitamin K. Những người có nguy cơ bao gồm các bệnh nhân có tình trạng dinh dưỡng kém, hội chứng kém hấp thu (ví dụ, xơ nang), không dùng rượu và bệnh nhân đang chịu chế độ nuôi dưỡng kéo dài (đường tĩnh mạch hoặc qua ống thông dạ dày). Hạ đường huyết có hoặc không có chảy máu đã được báo cáo. Cần phải theo dõi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân này và chỉ định dùng thêm vitamin K.

Cefoperazon nên được sử dụng một cách thận trọng ở những người có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm đại tràng giả mạc.

**Trẻ em:** An toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.

**Người cao tuổi:** Các nghiên cứu lâm sàng về cefoperazon không bao gồm đủ số đối tượng từ 65 tuổi trở lên để xác định xem họ có phản ứng khác với các đối tượng trẻ tuổi hay không. Báo cáo dựa trên kinh nghiệm lâm sàng chưa xác định sự khác biệt trong phản ứng giữa người cao tuổi và bệnh nhân trẻ. Nói chung, nên thận trọng lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi, thường bắt đầu ở mức liều thấp khi dùng thuốc, phản ánh mức độ gan, thận, hoặc chức năng tim và bệnh đi kèm hoặc liệu pháp dùng thuốc khác.

## 9. SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

**Phụ nữ có thai:** Các nghiên cứu sinh sản đã được thực hiện trên chuột và khi với liều gấp 10 lần liều sử dụng cho người và cho thấy không có ảnh hưởng nào về khả năng sinh sản hoặc tổn hại cho thai nhi. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Vì các nghiên cứu về sinh sản trên động vật không phải lúc nào cũng tiên lượng chắc chắn trên người nên thuốc này chỉ nên được sử dụng trong thai kỳ nếu cần thiết.

**Phụ nữ cho con bú:** Cefoperazon bài tiết một lượng nhỏ qua sữa. Mặc dù vậy, nên thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú.

**10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe, vận hành máy móc của cefoperazon chưa được rõ. Cần thận trọng khi sử dụng cho người lái xe hoặc vận hành máy móc.

**11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

**Định lượng Glucose:** Trong thời gian điều trị với cefoperazon có thể cho kết quả dương tính giả khi xét nghiệm Glucose trong nước tiểu khi sử dụng phương pháp (Benedict's, Fehling's).

**Ethanol:** Dùng rượu cồn trong vòng 72 giờ sau khi sử dụng cefoperazon sẽ gây ra phản ứng kiểu disulfiram với các triệu chứng như đỏ bừng, nhức đầu, đổ mồ hôi, và tim đập nhanh. Các bệnh nhân nên thận trọng tránh dùng rượu cồn trong thời gian điều trị với cefoperazon.

Việc sử dụng cefoperazon kéo dài có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các sinh vật không nhạy cảm. Cần phải thận trọng theo dõi bệnh nhân. Nếu bội nhiễm xảy ra trong khi điều trị, nên thực hiện các biện pháp thích hợp.

**Aminoglycosid:** 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 dùng đồng thời với các aminoglycosid thì phải tiêm tách riêng.

Hoạt tính kháng khuẩn của cefoperazon và aminoglycosid trong thử nghiệm *in vitro* có thể cộng hoặc hiệp đồng chống một vài vi khuẩn Gram âm; ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện *in vitro* này chưa được biết rõ.

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

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

**Probenecid:** Probenecid không gây ảnh hưởng đến độ thanh thải cefoperazon qua thận.

Cefoperazon có thể làm giảm hoạt lực của vaccin thương hàn.

**12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Loại hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Máu	Tăng bạch cầu ưa eosin	Thay đổi xét nghiệm Coombs dương tính, giảm bạch cầu trung tính có hồi phục, giảm huyết sắc tố hoặc giảm Hematocrits.			
Toàn thân		Phản ứng quá mẫn, phản ứng trên da. Những phản ứng này có khả năng xảy ra nhiều ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng, đặc biệt là với	Sốt.		

**14. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Mã ATC: J01DD12

Cefoperazon là một cephalosporin thế hệ thứ 3.

**Cơ chế tác dụng**

Cefoperazon ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn bằng cách gắn với các protein gắn penicilin (PBPs), do đó ngăn ngừa sự liên kết chéo của peptidoglycan mới sinh. Cefoperazon bền vững với penicillinases và rất bền vững đối với nhiều beta-lactamase của hầu hết các vi khuẩn Gram âm.

**Cơ chế đề kháng**

Có 3 cơ chế chính kháng cefoperazon: Biến đổi ở PBPs mục tiêu, xuất hiện chủ yếu ở vi khuẩn gram dương; Sản xuất beta-lactamase phổ rộng hoặc gia tăng phổ các beta-lactamase biến đổi gen nhiễm sắc thể ở vi khuẩn gram âm; Giảm ái lực hoặc đẩy thuốc ra bên ngoài trong một số vi khuẩn gram âm.

Cefoperazon đã được chứng minh là có hoạt tính chống lại các vi sinh vật sau đây, cả trong *in vivo* và nhiễm khuẩn lâm sàng.

**Vi khuẩn hiếu khí Gram dương**

*Staphylococcus aureus* (chỉ có các chủng phân lập nhạy cảm với methicilin)

*Staphylococcus epidermidis* (chỉ có các chủng phân lập nhạy cảm với methicilin)

*Streptococcus agalactiae* (liên cầu khuẩn beta tan huyết nhóm B)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (liên cầu khuẩn beta tan huyết nhóm A)

**Vi khuẩn hiếu khí Gram âm**

Các loài *Citrobacter*; các loài *Enterobacter*; *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; các loài *Klebsiella*; *Morganella morganii*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Proteus mirabilis*; *Proteus vulgaris*; *Providencia rettgeri*; *Providencia stuartii*; các loài *Pseudomonas*; *Serratia marcescens*.

**Vi khuẩn kỵ khí**

Cấu khuẩn Gram dương (bao gồm *Peptococcus* và *Peptostreptococcus* spp.)

Các loài *Clostridium* (ngoại trừ *C. difficile*)

Các loài *Bacteroides*.

Có sẵn dữ liệu *in vitro*, nhưng chưa rõ về ý nghĩa lâm sàng. Ngoài ra, ít nhất 90% trong các vi khuẩn sau đây thể hiện nồng độ ức chế tối thiểu *in vitro* (MIC) nhỏ hơn hoặc bằng điểm tối hạn nhạy cảm cefoperazon là 8 mcg/mL. Tuy nhiên, tính an toàn và hiệu quả của cefoperazon điều trị nhiễm khuẩn do những vi khuẩn này trong lâm sàng chưa được xác định và kiểm soát đầy đủ.

**Vi khuẩn Gram âm**

*Bordetella pertussis*; *Neisseria meningitidis*; *Salmonella* spp.;

*Serratia liquefaciens*; *Shigella* spp.; *Yersinia enterocolytica*.

**Vi khuẩn kỵ khí**

*Eubacterium* spp.; *Fusobacterium* spp.

**15. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

**Hấp thu:** Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của cefoperazon sau khi tiêm bắp 1 hoặc 2 g thuốc và tiêm tĩnh mạch trong 15 phút của liều 1, 2, 3, 4 g cefoperazon ở những người tình nguyện khỏe mạnh như sau.

Liều	Nồng độ trung bình của thuốc trong huyết thanh (mcg/ mL)						
	0 giờ*	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	8 giờ	12 giờ
1 g (IV)	153	114	73	38	16	4	0,5
2 g (IV)	252	153	114	70	32	8	2
3 g (IV)	340	210	142	89	41	9	2
4 g (IV)	506	325	251	161	71	19	6
1 g (IM)	32**	52	65	57	33	7	1
2 g (IM)	40**	69	93	97	58	14	4

\*: Thời điểm sau khi chấm dứt tiêm tĩnh mạch.  
 \*\*: Nồng độ thuốc sau khi tiêm 15 phút  
 Nửa đời thải trừ trung bình trong huyết thanh của cefoperazon khoảng 2 giờ và không phụ thuộc vào đường

Tiêu hóa	Tiêu chảy.	Buồn nôn, nôn, viêm đại tràng màng giả.	
Thận	Tăng tạm thời BUN và creatinin huyết.		
Gan			Tăng enzym gan ở bệnh nhân có tiền sử bệnh gan và hồi phục khi ngưng điều trị.
Phản ứng tại chỗ		Đau tạm thời tại chỗ tiêm bắp, viêm tĩnh mạch tại nơi tiêm truyền.	
Khác	Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết: Bệnh đông máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu. Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ bao gồm cả trường hợp sốc và tử vong. Rối loạn gan mật: Vàng da, rối loạn chức năng gan. Rối loạn da và mô dưới da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, ngứa. Rối loạn mạch máu: Xuất huyết.		

**Hướng dẫn cách 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 (đuy 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 ngưng 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 ngưng sử dụng thuốc. Có thể điều trị với thuốc chống co giật nếu có chỉ định.

**13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

**Quá liều:**

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

**Xử trí:**

Cần cần 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, ngưng ngay sử dụng thuốc; 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.

Trong một nghiên cứu được thực hiện, từng liều 2 g ngày dùng cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng khi tiêm truyền lần lượt mà không có biến chứng. Nồng độ trong huyết thanh của những bệnh nhân ở trạng thái ổn định khoảng 150 mcg/mL.

**Phân bố:** Các nghiên cứu *in vitro* trên huyết thanh người cho thấy mức độ gắn kết của cefoperazon và protein ở các nồng độ khác nhau trong huyết thanh tương ứng từ 93% ở 25 mcg/mL đến 90% ở mức 250 mcg/mL và 82% ở mức 500 mcg/mL.

Cefoperazon phân bố rộng khắp các mô và dịch của cơ thể như: Dịch cổ trướng, nước tiểu, đàm, xương, phổi....

**Chuyển hóa:**

Sau một liều tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, sau 12 giờ nồng độ cefoperazon trong nước tiểu trung bình 20-30%. Một lượng không đáng kể các chất chuyển hóa đã được tìm thấy trong nước tiểu. Sau 15 phút tiêm truyền liều 2 g, nồng độ cefoperazon trong nước tiểu lớn hơn 2200 mcg/mL. Sau khi tiêm bắp liều 2 g, nồng độ đỉnh trong nước tiểu cao gần 1000 mcg/mL, và duy trì trong suốt 12 giờ.

Việc sử dụng cefoperazon lặp lại trong khoảng thời gian 12 giờ không dẫn đến tích lũy thuốc ở các đối tượng bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh, vùng dưới đường cong (AUC) và nửa đời thải trừ trong huyết thanh ở những bệnh nhân suy thận nặng không khác biệt đáng kể so với những người tình nguyện bình thường. Ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan, nửa đời thải trừ trong huyết thanh kéo dài và bài tiết trong nước tiểu tăng lên. Ở bệnh nhân vừa suy thận và suy gan, cefoperazon có thể tích lũy trong huyết thanh.

**Thải trừ:** Cefoperazon được bài tiết chủ yếu qua mật, nồng độ ở mật tối đa thường thu được trong khoảng từ 1 - 3 giờ sau khi dùng thuốc và vượt nồng độ trong huyết thanh lên tới 100 lần. Đã có báo cáo nồng độ của cefoperazon ở mật sau khi tiêm tĩnh mạch liều 2 g lần lượt đạt từ 66 mcg/mL ở 30 phút đến 6000 mcg/mL ở 3 giờ.

Cefoperazon dùng trong nhi khoa, nhưng sự an toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được xác định. Nửa đời thải trừ của cefoperazon trong huyết thanh là 6-10 giờ ở trẻ sơ sinh nhẹ cân.

**Dược động học cho đối tượng đặc biệt:** Đối với bệnh nhân suy gan và suy thận, không được sử dụng quá 1-2 g mỗi ngày mà không có sự theo dõi sát nồng độ thuốc trong huyết tương.

Chưa có dữ liệu dược động học trên các đối tượng đặc biệt khác. Cần theo dõi cẩn thận khi sử dụng trên các đối tượng này.

**16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

**UNSEFERA® 1 G:**

Hộp 1 lọ, hộp 10 lọ x 1 g thuốc bột pha tiêm.

**UNSEFERA® 2 G:**

Hộp 1 lọ, hộp 10 lọ x 2 g thuốc bột pha tiêm.

**17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC**

**Điều kiện bảo quản:**

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** USP.

**18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT**

**CÔNG TY CỔ PHẦN TRUST FARMA QUỐC TẾ**

Số 36 Đại lộ Hữu Nghị,  
Khu Công Nghiệp Việt Nam-Singapore,  
Phường Bình Hòa, Thành phố Thuận An,  
Tỉnh Bình Dương, Việt Nam.  
Điện thoại: (0274) 3 766 790  
Fax: (0274) 3 766 793

