

RAZOCON 2000

(Bột pha tiêm cefoperazon & sulbactam)

CẢNH BÁO:

Thuốc này chỉ sử dụng theo đơn của bác sĩ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

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

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để thuốc ngoài tầm với của trẻ.

THÀNH PHẦN:

Mỗi lọ bột pha tiêm có chứa:

Hoạt chất: Cefoperazon natri USP vô trùng tương đương cefoperazon 1000 mg
Sulbactam natri USP vô trùng tương đương sulbactam 1000 mg

Tá dược: Không có tá dược nào khác được thêm vào.

DƯỢC LỰC HỌC

Thành phần có tác dụng kháng khuẩn của thuốc là cefoperazon, một cephalosporin thế hệ thứ 3, có tác dụng trên các vi khuẩn nhạy cảm ở giai đoạn đầu của quá trình phân chia bằng cách ức chế tổng hợp vách tế bào.

Các nghiên cứu đã chứng minh sulbactam có khả năng làm bất hoạt không hồi phục phần lớn các enzym beta-lactamase quan trọng của các vi khuẩn kháng penicillin. Những nghiên cứu trên các dòng vi khuẩn kháng thuốc xác nhận sulbactam có khả năng bảo vệ penicillin và cephalosporin không bị vi khuẩn phá hủy và có tác dụng đồng vận rõ rệt với penicillin và cephalosporin.

Kết hợp cefoperazon và sulbactam có tác dụng hiệp lực kháng khuẩn đáng kể trên *in vitro*. Sự dụng kết hợp cefoperazon và sulbactam sẽ hiệu quả hơn là chỉ dùng một loại beta-lactam. Bằng cách tạo nên một phức hợp protein với beta-lactamase, sulbactam ức chế thuận nghịch hoạt tính thủy phân, kéo dài hoạt tính của cefoperazon. Hơn nữa, một số chủng nhạy cảm thường dễ bị tổn thương đối với dạng kết hợp hơn là đối với cefoperazon đơn độc.

Việc phối hợp sulbactam và cefoperazon có tác dụng chống lại sự kháng thuốc của các chủng vi khuẩn với cefoperazon. Ngoài ra còn cho thấy tác dụng hiệp lực của thuốc (giảm nồng độ ức chế tối thiểu khi dùng dạng phối hợp so với từng thuốc) trong chống lại nhiều chủng vi khuẩn, chủ yếu bao gồm:

Vi khuẩn hiếu khí gram (+): *Staphylococcus aureus*, tạo hoặc không tạo ra penicillinase, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (Group A beta-hemolytic streptococci), *Streptococcus agalactiae* (Group B beta-hemolytic streptococci), *Enterococcus* (*Streptococcus faecalis*, *S. faecium* và *S. durans*)

Vi khuẩn hiếu khí gram (-): *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (bao gồm cả *K. pneumoniae*), *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (hay *Proteus morganii*), *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* (hay *Proteus rettgeri*), *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., một số dòng *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae*

Vi khuẩn kỵ khí: *Khẩn cầu gram (-)* (gồm *Peptococcus* và *Peptostreptococcus*), *Clostridium* spp., *Bacteroides fragilis* và một số *Bacteroides* spp. khác.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Nồng độ đỉnh của sulbactam và cefoperazon sau khi sử dụng liều 1g sulbactam + 1g cefoperazon tiêm tĩnh mạch sau 5 phút là 139,2 và 236,8mcg/ml. Điều đó cho thấy thể tích phân bố của sulbactam ($V_d=18,0-27,6L$) lớn hơn so với của cefoperazon ($V_d=10,2-11,3L$). Cả sulbactam và cefoperazon phân bố tốt vào các mô và dịch tế bào bao gồm mật, bàng quang, da, ruột thừa, ống dẫn trứng, buồng trứng, tử cung và các cơ quan khác. Không có bằng chứng cho thấy tương tác về mặt dược động học giữa sulbactam và cefoperazon khi sử dụng đồng thời ở dạng thuốc phối hợp sulbactam + cefoperazon. Khoảng 84% sulbactam và 25% cefoperazon sau khi sử dụng thuốc được đào thải qua thận. Lượng thuốc còn lại phần lớn được đào thải qua mật. Sau khi sử dụng sulbactam và cefoperazon, nửa đời sinh học trong huyết tương của sulbactam là khoảng 1 giờ trong khi của cefoperazon là khoảng 2 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết thanh cho thấy được tỉ lệ của liều thuốc sử dụng.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị nhiễm khuẩn do các chủng vi khuẩn nhạy cảm trong những trường hợp sau:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên
- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới
- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu
- Nhiễm khuẩn huyết
- Nhiễm khuẩn ổ bụng
- Viêm xương và khớp
- Viêm nhiễm phụ khoa.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Dùng theo sự chỉ dẫn của bác sĩ điều trị.

Thuốc dùng đường tiêm bắp sâu hoặc truyền tĩnh mạch; có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 – 5 phút, nhưng không nên dùng đường này.

Liều lượng:

Liều thông thường (tính theo tổng lượng cefoperazon + sulbactam):

Người lớn: Liều khuyến cáo từ 2g đến 4g ngày, chia đều làm 2 lần, tiêm cách nhau mỗi 12 giờ. Liều khuyến cáo tối đa trong ngày tính theo lượng sulbactam là 4g.

Trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc ít đáp ứng có thể tăng liều đến 8g (tức 4g cefoperazone) một ngày, chia 2 lần.

Trẻ em: Liều khuyến cáo 40-80 mg/kg/ngày chia làm 2-4 lần.

Trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc ít đáp ứng có thể tăng liều cho trẻ em đến 160 mg/kg/ngày, chia 2 – 4 lần.

Sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan:

Cefoperazon thải trừ chủ yếu qua dịch mật. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan có hoặc không có tắc mật, thời gian bán hủy trong huyết thanh của cefoperazon kéo dài và thải trừ qua nước tiểu tăng. Ngay cả những bệnh nhân bị bệnh gan nặng, nồng độ điều trị của cefoperazon cũng đạt được trong dịch mật và thời gian bán hủy chỉ tăng 2 tới 4 lần.

Ở những bệnh nhân bị tắc mật nặng, bệnh gan nặng, hoặc rối loạn chức năng thận đi kèm với một trong các tình trạng này thì phải điều chỉnh lại liều.

Ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan và suy thận cùng lúc, phải theo dõi nồng độ cefoperazon trong huyết tương và phải điều chỉnh liều nếu cần. Trong những trường hợp này, khi dùng liều quá 2g một ngày phải theo dõi sát nồng độ trong huyết tương.

Sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận:

Liều dùng nên được điều chỉnh ở bệnh nhân giảm chức năng thận rõ (thanh thải creatinin < 30ml/phút) để bù trừ sự giảm thanh thải sulbactam. Bệnh nhân có thanh thải creatinin từ 15-30 ml/phút có thể dùng tối đa 1g sulbactam mỗi 12 giờ (liều sulbactam tối đa 2g/ngày), trong khi đó

những bệnh nhân có thanh thải creatinin < 15ml/phút có thể dùng tối đa 500mg sulbactam mỗi 12 giờ (liều sulbactam tối đa 1g/ngày).

Thẩm phân 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 dược động học của cefoperazone ở các bệnh nhân sau khi thẩm phân. Vì vậy, cần bổ trí thời gian để có thể sử dụng thuốc sau khi thẩm phân, tránh làm giảm tác dụng của thuốc.

Chỉ dẫn cách pha dung dịch tiêm:

Cách pha dung dịch tiêm bắp:

Hòa lượng bột trong lọ (cefoperazon 1 g + sulbactam 1 g) trong 6 ml nước pha tiêm hoặc dung dịch tiêm Lidocain 0,5%. Lắc kỹ để thuốc tan hoàn toàn.

Cách pha dung dịch tiêm tĩnh mạch:

Hòa lượng bột trong lọ (cefoperazon 1 g + sulbactam 1 g) trong 10 ml nước pha tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9%, hoặc dung dịch tiêm truyền dextrose 5%. Lắc kỹ để thuốc tan hoàn toàn.

Cách pha dung dịch truyền tĩnh mạch:

Hòa lượng bột trong lọ (cefoperazon 1 g + sulbactam 1 g) trong 6 ml nước pha tiêm. Lắc kỹ để thuốc tan hoàn toàn. Pha loãng tiếp dung dịch thuốc với 100 ml dung môi tương hợp: dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9%, hoặc dung dịch tiêm truyền dextrose 5%.

Cần kiểm tra xem dung dịch đã tan hoàn toàn trước khi tiêm / truyền.

Dung dịch sau khi pha có thể được giữ ổn định trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ phòng (20°C – 30°C) hoặc 7 ngày khi bảo quản lạnh (2°C – 8°C).

Để đảm bảo hiệu quả của thuốc, nên sử dụng dung dịch tiêm ngay sau khi pha.

Tương kỵ:

Dung dịch tiêm cefoperazon + sulbactam không nên trộn lẫn với các kháng sinh nhóm aminoglycosid do có các tương tác vật lý của các thuốc.

Nếu cần phải điều trị phối hợp cefoperazon/sulbactam và aminoglycosid, có thể dùng cách truyền ngắt quãng xen kẽ nhau miễn là dùng đường truyền riêng biệt và đường truyền lần trước phải được súc rửa kỹ với dung dịch pha thích hợp trước khi truyền lần tiếp. Nên nhớ rằng các liều cefoperazon + sulbactam nên được cho trong ngày càng cách xa liều aminoglycosid càng tốt.

Cefoperazon và sulbactam tương hợp với nước pha tiêm, dextrose 5%, nước muối sinh lý 0,9% với nồng độ 5mg cefoperazon và 5mg sulbactam mỗi ml cho tới 125mg cefoperazon và 125mg sulbactam mỗi ml.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Bệnh nhân quá mẫn với cefoperazon, sulbactam hoặc các kháng sinh khác nhóm cephalosporin, penicillin hoặc beta-lactam.

KHUYẾN CÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Trước khi điều trị với kết hợp cefoperazon và sulbactam, phải kiểm tra xem bệnh nhân có quá mẫn với cefoperazon, sulbactam hoặc các kháng sinh khác nhóm cephalosporin, penicillin hoặc beta-lactam không. Vì đã thấy có phản ứng chéo quá mẫn (bao gồm sốc phản vệ) xảy ra ở các người bệnh dị ứng với các kháng sinh nhóm cephalosporin, penicillin hoặc beta-lactam, nên dùng cefoperazon + sulbactam 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. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra với kết hợp này thì cần ngưng dùng thuốc ngay. Nếu xảy ra phản ứng quá mẫn nặng thì có thể điều trị bằng epinephrin và các biện pháp hỗ trợ khác như cho thở oxy, có thể cả đặt nội khí quản, truyền dịch, truyền kháng histamin, corticosteroid được xem như là chỉ định.

Cũng như các kháng sinh khác, dùng cefoperazon và sulbactam 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 ỉa chảy nặng liên quan tới sử dụng kháng sinh. Nên thận trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người bệnh có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là bệnh viêm đại tràng.

Sử thiếu hụt vitamin K, giảm prothrombin huyết và tăng nguy cơ chảy máu đã xảy ra trong một vài trường hợp điều trị bởi cefoperazon. Nguy cơ này xảy ra ở nhóm bệnh nhân suy gan hoặc thận hoặc tình trạng dinh dưỡng kém, vì vậy thời gian prothrombin phải được kiểm soát và cần bổ sung thêm vitamin K.

Cần sử dụng thận trọng ở người già, do ở người già, các phản ứng phụ như mày đay, viêm miệng, giảm bạch cầu, tăng tiểu cầu, tăng huyết áp, rối loạn chức năng gan (tăng AST và ALT) dễ xảy ra vì chức năng sinh học thấp.

Cần sử dụng thận trọng và điều chỉnh liều dùng những bệnh nhân bị tắc mật nặng, bệnh gan nặng, hoặc ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan và suy thận cùng lúc.

Cần khuyến cáo cho bệnh nhân biết không nên dùng bia rượu trong thời gian điều trị với cefoperazon + sulbactam.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE HOẶC VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Không thấy có báo cáo liên quan. Thông thường, sử dụng cefoperazon + sulbactam không gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ MANG THAI; CHO CON BÚ.

Nghiên cứu sinh sản trên chuột dùng liều cao hơn ở người 10 lần cho thấy không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản và không gây quái thai. Sulbactam và cefoperazon có qua nhau thai. Tuy nhiên vẫn chưa có nghiên cứu đầy đủ trên phụ nữ có thai. Vì nghiên cứu trên súc vật không thể giúp đoán trước tất cả các phản ứng trên người, nên tránh dùng thuốc trong thai kỳ trừ khi thật cần thiết.

Thuốc được bài tiết qua sữa với lượng nhỏ, thuốc không gây hại cho trẻ đang bú mẹ trừ khi có nguy cơ bị mẫn cảm. Nên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra khi dùng thuốc cho người đang nuôi con bú.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

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.

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. Vì thế, 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.

Đã có báo cáo về tăng rối loạn chức năng thận khi dùng kết hợp cefoperazon + sulbactam với các thuốc cephem, thuốc lợi tiểu như furosemid. Trong trường hợp này, cần theo dõi chức năng thận.

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

Rượu: 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 trong vòng 72 giờ sau khi dùng cefoperazon. Cần khuyến cáo cho bệnh nhân biết không nên dùng bia rượu trong thời gian điều trị với cefoperazon + sulbactam.

Tương tác giữa thuốc và xét nghiệm cần lưu ý: Xét nghiệm đường niệu có thể bị dương tính giả khi dùng dung dịch Benedict hoặc Fehling.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Sốc: Có thể xảy ra sốc do đó cần theo dõi cẩn thận khi sử dụng thuốc. Nếu bị trạng thái khó chịu, cảm giác bất thường trong miệng, hoa mắt, mất kim chế, ù tai, toát mồ hôi xảy ra, cần ngưng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Quá mẫn: Trong các trường hợp xảy ra các phản ứng quá mẫn như ban đỏ, nổi mày đay, ngứa và sốt cần ngưng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp xử trí phù hợp.

Trên thận: Hiếm khi gây tổn thương thận nặng, đôi khi xảy ra rối loạn chức năng thận bao gồm tăng nồng độ BUN và creatinin, có thể xuất hiện protein niệu. Trong trường hợp xuất hiện các dấu hiệu trên, cần ngừng sử dụng thuốc và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Trên máu: Có thể xảy ra các bệnh nặng về máu như: thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu hạt (bao gồm cả mất bạch cầu hạt), giảm hồng cầu, giảm tiểu cầu và tăng bạch cầu ưa eosin. Do đó, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận và xét nghiệm thường xuyên. Trong trường hợp có các biểu

hiện trên, cần ngừng sử dụng thuốc và tiến hành các biện pháp xử trí cần thiết. Đã có báo cáo về tình trạng thiếu máu tan huyết ở các bệnh nhân sử dụng các kháng sinh nhóm cephem khác (như cephalothin, cefaloridin).

Trên gan: Thỉnh thoảng có trường hợp bị tăng SGOT, SGPT, alkaline phosphatase và bilirubin xảy ra.

Trên hệ tiêu hóa: Hiếm khi gặp sốt, đau bụng, viêm ruột kết nặng kèm theo chảy máu và viêm ruột giả mạc có thể xảy ra. Trong trường hợp đau bụng và đi ngoài nhiều, cần thực hiện các biện pháp thích hợp và có thể phải ngừng thuốc. Đôi khi có trường hợp bị tiêu chảy, mất phân, buồn nôn và nôn xảy ra.

Trên đường hô hấp: Hiếm khi gặp sốt, ho, khó thở, gặp hình dạng bất thường khi chụp X quang ngực, viêm phổi kẽ bao gồm tăng bạch cầu ưa eosin và hội chứng PIE có thể xảy ra. Trong trường hợp này, cần ngừng sử dụng thuốc và các liệu pháp hữu hiệu hơn như điều trị bằng corticosteroid có thể được sử dụng.

Bội nhiễm nấm: Hiếm khi bị nhiễm nấm miệng và nấm âm đạo.

Thiếu vitamin: Hiếm khi bị hội chứng thiếu vitamin K (giảm prothrombin huyết và chảy máu...) và thiếu vitamin B (viêm miệng, viêm lưỡi, chán ăn, viêm dây thần kinh...).

Các tác dụng phụ khác: Hiếm khi bị đau đầu, đau tại nơi tiêm thuốc, viêm tĩnh mạch và cảm giác ớn lạnh xảy ra.

QUÁ LIỀU:

Hiện chưa có các dữ liệu đầy đủ về độc tính cấp của cefoperazon natri và sulbactam natri ở người. Việc sử dụng quá liều thuốc sẽ dẫn tới tăng các biểu hiện tác dụng phụ của thuốc đã được báo cáo. Thực tế cho thấy nồng độ cao của các thuốc kháng sinh nhóm lactam trên hệ thần kinh có thể gây ra các tác động đến thần kinh bao gồm co giật do đó cần phải thận trọng. Vì cả cefoperazon và sulbactam đều có thể được loại trừ khỏi cơ thể bởi thẩm phân máu, do đó có thể sử dụng biện pháp này để tăng sự đào thải của thuốc ra khỏi cơ thể ở các bệnh nhân nếu sử dụng quá liều thuốc.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Tiêu chuẩn cơ sở

BẢO QUẢN:

Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Dung dịch sau khi pha có thể được giữ ổn định trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ phòng (20°C – 30°C) hoặc 7 ngày khi bảo quản lạnh (2°C – 8°C). Để đảm bảo hiệu quả của thuốc, nên sử dụng dung dịch tiêm ngay sau khi pha.

DẠNG BẢO CHẾ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp chứa 1 lọ bột pha tiêm.

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

ZEISS PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

Plot No. 72, EPIP, Phase-I, Jharmajri, Baddi, Distt. Solan, (H.P.), India.

Ngày duyệt lại nội dung tờ hướng dẫn sử dụng thuốc: 07/03/2015

ZP/PI/0299/00