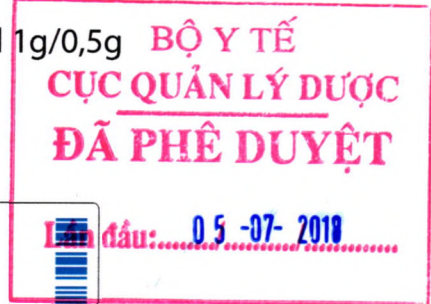
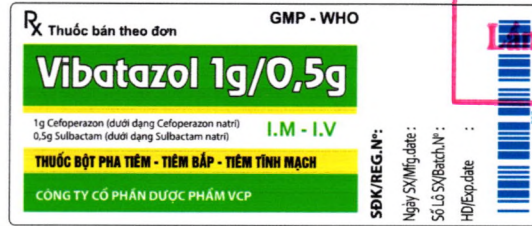


CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VCP

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ
THUỐC BỘT PHA TIÊM Vibatazol 1g/0,5g



1. Nhãn lọ - tỉ lệ 100%
Kích thước : 70 mm x 29 mm



2. Nhãn hộp 01 lọ - tỉ lệ 100%
Kích thước : 35mm x 35 mm x 66mm



07/06/2017
TỔNG GIÁM ĐỐC CÔNG TY
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VCP
S. Trần Văn Cường

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VCP

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ
THUỐC BỘT PHA TIÊM Vibatazol 1g/0,5g

3. Nhãn hộp 01 lọ + 04 ống nước cất 5ml, sản xuất tại CTCPDPTW 2 - Dopharma- tỉ lệ 100%
Kích thước : 55 mm x 35 mm x 85mm



07/06/2017
TỔNG GIÁM ĐỐC CÔNG TY
TỔNG GIÁM ĐỐC
TS. Trần Văn Cường

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VCP

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ
THUỐC BỘT PHA TIÊM Vibatazol 1g/0,5g

4. Nhãn hộp 01 lọ + 04 ống nước cất 5ml, CÔNG TY TNHH MTV 120 ARMEPHACO- tỉ lệ 100%
Kích thước : 55 mm x 35 mm x 85mm



07/06/2017
TỔNG GIÁM ĐỐC CÔNG TY
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VCP
TỔNG GIÁM ĐỐC
ĐS. Trần Văn Cường

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VCP

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ
THUỐC BỘT PHA TIÊM Vibatazol 1g/0,5g

5. Nhãn hộp 10 lọ - tỉ lệ 70%
Kích thước : 133,5 mm x 53 mm x 63mm



TS. Trần Văn Cường
TỔNG GIÁM ĐỐC

07/06/2017
TỔNG GIÁM ĐỐC CÔNG TY

[Handwritten signature]

[Handwritten text]

Rx – Thuốc bán theo đơn

THUỐC BỘT PHA TIÊM Vibatazol 1g/0,5g
HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DÀNH CHO NGƯỜI BỆNH

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc.

1. THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG:

Mỗi lọ thuốc bột pha tiêm có chứa:

Cefoperazon (dưới dạng cefoperazon natri) 1,0g

Sulbactam (dưới dạng sulbactam natri) 0,5g

2. MÔ TẢ SẢN PHẨM.

Thuốc bột pha tiêm. Bột màu trắng hoặc trắng ngà, đóng trong lọ thủy tinh, đậy nút cao su và xiết nắp nhôm kín.

3. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI.

+ Hộp 01 lọ thuốc bột pha tiêm và 01 tờ hướng dẫn sử dụng.

+ Hộp 10 lọ thuốc bột pha tiêm và 01 tờ hướng dẫn sử dụng.

+ Hộp 01 lọ thuốc bột pha tiêm + 04 ống nước cất pha tiêm 5 ml, sản xuất tại Công ty TNHH một thành viên 120 - Armephaco, số đăng ký VD - 22389 - 15, hạn dùng 36 tháng kể từ ngày sản xuất và tờ hướng dẫn sử dụng.

+ Hộp 01 lọ thuốc bột pha tiêm + 04 ống nước cất pha tiêm 5 ml, sản xuất tại Công ty cổ phần dược phẩm trung ương 2 - Dopharma, số đăng ký VD - 18637-13, hạn dùng 36 tháng kể từ ngày sản xuất và tờ hướng dẫn sử dụng.

4. THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ?

Đơn trị liệu:

Cefoperazon/sulbactam chỉ định trong những trường hợp nhiễm khuẩn do những vi khuẩn nhạy cảm sau đây:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp (trên và dưới).

- Nhiễm khuẩn đường tiêu (trên và dưới).

- Viêm phúc mạc, viêm túi mật, viêm đường mật và các nhiễm khuẩn trong ổ bụng khác.

- Nhiễm khuẩn huyết.

- Viêm màng não.

- Nhiễm khuẩn da và mô mềm.

- Nhiễm khuẩn xương khớp.

- Viêm vùng chậu, viêm nội mạc tử cung, bệnh lậu, và các trường hợp nhiễm khuẩn sinh dục khác.

Điều trị kết hợp: Phải được sự chỉ định của bác sĩ.

5. NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THỂ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG?

Đường dùng: Cefoperazon phối hợp với sulbactam được dùng tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều dùng:

Người lớn: Các khuyến cáo liều lượng hàng ngày cho cefoperazon/sulbactam ở người lớn:

Cefoperazon/sulbactam tỉ lệ 2:1	Cefoperazon (g)	Sulbactam (g)
1,5 - 3,0	1,0 - 2,0	0,5 - 1,0

Nên cho thuốc mỗi 12 giờ với liều chia đều.

Trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng có thể tăng liều cefoperazon/sulbactam lên 12g (tức 8g cefoperazon) một ngày.

Liều dùng tối đa khuyến cáo cho sulbactam là 4g/ngày.

Bệnh nhân rối loạn chức năng thận, gan và người lớn tuổi: Điều chỉnh liều theo chỉ định của bác sĩ.

Trẻ em:

Các khuyến cáo liều lượng hàng ngày cho cefoperazon/sulbactam ở trẻ em:

Cefoperazon/sulbactam tỉ lệ 2:1 (mg/kg/ngày)	Cefoperazon (mg/kg/ngày)	Sulbactam (mg/kg/ngày)
30 - 60	20 - 40	10 - 20

Liều dùng nên chia đều cho mỗi 6 - 12 giờ. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc viêm nhiễm, có thể tăng liều lên đến 240 mg/kg/ngày (160mg/kg/ngày cefoperazon hoạt động). Nên chia liều ra làm 2 - 4 lần đều nhau.

Trẻ sơ sinh: Trẻ sơ sinh 1 tuần tuổi nên chia liều cách nhau 12 giờ. Liều tối đa Sulbactam không nên vượt quá 80 mg/kg/ngày. Với những liều cefoperazon/sulbactam mà yêu cầu cefoperazon >80 mg/kg/ngày, sản phẩm cefoperazon/sulbactam tỉ lệ 2:1 phải được sử dụng.

6. KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY?

Bệnh nhân dị ứng với penicilin, sulbactam, cefoperazon hoặc bất kỳ kháng sinh nhóm cephalosporin.

7. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN?

Xem trong phần tác dụng không mong muốn của tờ hướng dẫn cho cán bộ y tế.

8. NÊN TRÁNH DÙNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG DÙNG THUỐC NÀY?

Thông báo cho bác sĩ khi bạn đang sử dụng các thuốc sau: Aminoglycosid hoặc bất kỳ thuốc nào khác.

Khi bệnh nhân sử dụng rượu hoặc các chất kích thích chứa ethanol, bệnh nhân nên thông báo với bác sĩ.

9. CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC?

Nếu một lần quên không tiêm thuốc, nên dùng sớm nhất có thể. Không nên tăng thêm liều.

10. CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO?

Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

11. NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU:

Thông tin về độc tính cấp của cefoperazon natri và sulbactam natri ở người rất hạn chế.

Quá liều của thuốc sẽ được dự kiến sẽ tạo ra những biểu hiện đó là chủ yếu mở rộng của các phản ứng phụ xảy ra với thuốc. Thực tế là nồng độ CSF cao của kháng sinh β -lactam có thể gây ra các ảnh hưởng thần kinh bao gồm động kinh cần được xem xét.

12. CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO:

Cefoperazone và Sulbactam đều được loại bỏ khỏi hệ tuần hoàn bằng cách thẩm tách máu. Do đó có thể tăng cường việc loại bỏ thuốc khỏi cơ thể nếu quá liều xảy ra ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận

13. NHỮNG ĐIỀU THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC?

Phản ứng quá mẫn:

Những phản ứng này dễ xảy ra hơn ở những người có tiền sử phản ứng quá mẫn với nhiều chất gây dị ứng. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra nên ngừng thuốc và có phương pháp điều trị thích hợp.

Sử dụng trong rối loạn chức năng gan:

Cefoperazon được bài tiết qua mật. Thời gian bán thải trong huyết thanh của cefoperazon thường kéo dài và tăng bài tiết qua đường nước tiểu ở những bệnh nhân gan và hoặc tắc nghẽn mật. Ngay cả trong rối loạn chức năng gan nặng, nồng độ của cefoperazon thu được trong mật và chỉ tăng 2 đến 4 lần thời gian bán thải nhìn thấy.

Có thể cần phải điều chỉnh liều trong trường hợp tắc nghẽn mật nặng, bệnh gan nặng hoặc trong trường hợp rối loạn chức năng thận đồng thời với một trong những trường hợp đó.

Ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan và suy thận đồng thời, nồng độ cefoperazon trong huyết thanh nên được theo dõi và điều chỉnh liều khi cần thiết. Trong những trường hợp này không được vượt quá 2g cefoperazon/ngày mà không theo dõi chặt chẽ nồng độ trong huyết thanh.

Toàn thân:

Giống như các loại kháng sinh khác, thiếu vitamin K đã xảy ra với một số bệnh nhân điều trị bằng cefoperazon. Những người có nguy cơ cao bao gồm những bệnh nhân có chế độ ăn uống kém, giảm hấp thu (ví dụ xơ nang) và bệnh nhân có phác đồ ăn uống tiêm tĩnh mạch kéo dài. Thời gian đông máu nên được theo dõi ở các bệnh nhân và những bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống đông và ngoại sinh vitamin K được quản lý theo chỉ định.

Giống như các loại kháng sinh khác, sự phát triển quá mức của các vi sinh không nhạy cảm xảy ra trong quá trình sử dụng cefoperazon/sulbactam kéo dài. Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị. Cũng như bất kỳ tác nhân có hệ thống mạnh nào, cần kiểm tra định kỳ về rối loạn chức năng hệ thống cơ quan trong khi điều trị kéo dài bao gồm thận, gan và hệ thống máu.

Sử dụng cho trẻ em:


Cefoperazon/sulbactam đã được sử dụng hiệu quả ở trẻ em. Nó không được nghiên cứu rộng rãi ở trẻ sơ sinh và trẻ sinh non tháng. Do đó, khi điều trị cho trẻ sơ sinh và trẻ sinh non tháng cần cân nhắc giữa hiệu quả điều trị và những rủi ro liên quan trước khi tiến hành điều trị.

Tiêu chảy do Clostridium difficile (CDAD) đã được báo cáo gần như tất cả các chất kháng khuẩn bao gồm cefoperazon natri / sulbactam natri có thể ở mức độ nghiêm trọng từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Điều trị bằng các chất kháng khuẩn làm thay đổi hệ thực vật bình thường của đại tràng dẫn đến sự phát triển quá mức của *C.difficile*.

C.difficile sản sinh độc tố A và B góp phần vào sự phát triển của CDAD. Hypertoxin chủng sản xuất của *C. difficile* gây tăng bệnh tật và tử vong, vì những bệnh này có thể kháng lại điều trị kháng sinh và có thể phải phẫu thuật. CDAD phải được xem xét ở tất cả ở những bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng kháng sinh. Bệnh sử cần được xem xét cẩn thận vì CDAD đã được báo cáo xảy ra kể từ khi sử dụng các chất kháng khuẩn hơn 2 tháng.

Cefoperazon không thay bilirubin từ protein huyết tương.

Phụ nữ mang thai và cho con bú:

- *Phụ nữ mang thai:* Cefoperazon và sulbactam qua hàng rào nhau thai. Tuy nhiên không có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Những nghiên cứu về sinh sản ở động vật không phải là luôn tiên đoán phản ứng của con người. Do đó chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết. 

- *Phụ nữ cho con bú:* Cefoperazon và sulbactam bài tiết một lượng nhỏ vào sữa mẹ. Mặc dù cefoperazon và sulbactam bài tiết một lượng nhỏ vào sữa mẹ nhưng chỉ sử dụng khi thật cần thiết.

Ảnh hưởng với người lái xe và vận hành máy móc:

Kinh nghiệm lâm sàng cefoperazon/sulbactam cho thấy nó không làm giảm khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc của bệnh nhân.

14. KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SĨ, DƯỢC SĨ:

Khi bạn có tiền sử dị ứng với các thuốc penicilin, cephalosporin hoặc các thuốc khác.

Trong và sau khi dùng thuốc, nếu thấy có một trong các dấu hiệu dị ứng (như phát ban, ngứa, sốt, khó thở...) cần thông báo ngay lập tức với bác sĩ.

15. **HẠN DÙNG CỦA THUỐC:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. **NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG:**

17. **NHÀ SẢN XUẤT.**

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VCP

VCP Pharmaceutical Joint – Stock Company

Thanh Xuân – Sóc Sơn – Hà Nội – Việt Nam

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DÀNH CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC.

1.1. Dược lực học:

Nhóm dược lý: Kháng sinh.

Mã ATC: J01DD62

Cơ chế kháng khuẩn:

Cefoperazon là kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 có hoạt tính kháng lại các vi khuẩn nhạy cảm trong giai đoạn nhân lên bằng cách ức chế sinh tổng hợp *Mucopeptide* ở vách tế bào vi khuẩn.

Sulbactam không có hoạt tính kháng khuẩn hữu ích, ngoại trừ *Neisseriaceae* và *Acinetobacter*. Tuy nhiên nghiên cứu sinh hóa với các hệ thống vi khuẩn không có tế bào cho thấy sulbactam là chất ức chế không hồi phục hầu hết các beta – lactamase. Sulbactam có khả năng ngăn cản các vi khuẩn để kháng phá hủy các penicilin và cephalosporin và có tác dụng với các penicilin và cephalosporin. Do sulbactam cũng gắn với một số protein gắn kết với penicilin, các chủng nhạy cảm trở nên nhạy cảm hơn đối với kết hợp cefoperazon – sulbactam hơn là với cefoperazon đơn thuần.

Chủng nhạy cảm với thuốc:

Kết hợp cefoperazon – sulbactam có hoạt tính kháng lại tất cả các vi khuẩn nhạy cảm với cefoperazon. Ngoài ra, nó còn có hoạt tính cộng lực (nồng độ ức chế tối thiểu giảm 4 lần so với mỗi thành phần) đối với nhiều loại vi khuẩn nhất là đối với những loại vi khuẩn sau: *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides* và *Staphylococcus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*.

Kết hợp cefoperazon – sulbactam có hoạt tính *in vitro* kháng lại rất nhiều vi khuẩn quan trọng trên lâm sàng:

Vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus aureus* (cả loại không tiết và tiết ra penicilinase), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumonia* (trước đây là *Diplococcus pneumonia*), *Streptococcus pyogenes* (*Streptococci* tan máu beta nhóm A),

Streptococcus agalactiae (*Streptococci* tan máu beta nhóm B) , hầu hết các chủng β - *hemolytic streptococci* khác và nhiều chủng *Streptococcus faecalis*.

Vi khuẩn Gram âm: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* và *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (*Proteus morganii*) *Providencia rettgeri* (*Proteus rettgeri*), *Providencia*, *Serratia*, *Salmonella* và *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa* và một số *Pseudomonas* khác, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *Bordetella pertussis* và *Yersinia enterocolitica*.

Vi khuẩn yếm khí: Trực khuẩn Gram âm (kể cả *Bacteroides fragilis*, những *Bacteroides* và *Fusobacterium* spp khác). Trực khuẩn Gram dương (kể cả *Clostridium*, *Eubacterium* và *Lactobacillus* spp.) Cầu khuẩn Gram dương và Gram âm (kể cả *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* và *Veilonella* spp.).

1.2. Dược động học:

Hấp thu

Sau khi tiêm bắp 1,5g Cefoperazon/sulbactam (1g cefoperazon/0,5g sulbactam), nồng độ đỉnh trong huyết thanh của sulbactam và cefoperazon đạt được sau 15 phút đến 2 giờ. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh là 19,0 μ g/ml cho Sulbactam và 64,2 μ g/ml cho cefoperazon.

Phân bố

Cả cefoperazon và sulbactam phân bố tốt vào nhiều mô và dịch cơ thể kể cả dịch mật, túi mật, da, ruột thừa, ống dẫn trứng, buồng trứng, tử cung và các nơi khác.

Không có bằng chứng về tương tác dược động học giữa cefoperazon và sulbactam khi dùng kết hợp hai chất này. Sau liệu điều trị, không có thay đổi đáng kể về dược động học của cefoperazon hoặc sulbactam và không có tích lũy thuốc khi dùng mỗi 8 – 12 giờ.

Thải trừ

Khoảng 25% liều dùng của cefoperazon và 84% liều dùng của sulbactam được thải trừ bởi thận. Hầu hết liều còn lại của cefoperazon được thải trừ bởi mật. Sau khi dùng cefoperazon/sulbactam, thời gian bán hủy trung bình của cefoperazon là 1,7 giờ và của sulbactam là 1 giờ. Nồng độ trong huyết thanh tỉ lệ với liều dùng.

Sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan: Xem phần **Thận trọng**.

Sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận:

Ở những bệnh nhân với các mức độ chức năng thận khác nhau khi cho dùng cefoperazon/sulbactam, độ thanh thải sulbactam tương quan rõ với độ thanh thải creatinin. Bệnh nhân suy chức năng thận hoàn toàn cho thấy có thời gian bán hủy sulbactam kéo dài rõ rệt (trung bình 6,9 và 9,7 giờ trong các nghiên cứu riêng biệt). Thảm phân máu làm thay đổi đáng kể thời gian bán hủy, độ thanh thải toàn thân và thể tích phân bố sulbactam. Không có thay đổi đáng kể về dược động học của cefoperazon ở các bệnh nhân suy thận.

Sử dụng ở người lớn tuổi:

Dược động học của cefoperazon/sulbactam đã được nghiên cứu trên người cao tuổi có tình trạng suy thận và có ảnh hưởng chức năng gan. Cả hai chất sulbactam và cefoperazon đều có thời gian bán hủy tăng, độ thanh thải giảm và thể tích phân bố tăng khi so với người tình nguyện khoẻ mạnh. Dược động học của sulbactam tương quan rõ với mức độ suy thận trong khi với cefoperazon tương quan rõ với mức độ suy gan.

Sử dụng ở trẻ em:

Các nghiên cứu thực hiện ở trẻ em cho thấy không có thay đổi đáng kể về dược động học của 2 thành phần cefoperazon/sulbactam so với người lớn. Thời gian bán hủy trung bình của sulbactam ở trẻ em là 0,91-1,42 giờ và của cefoperazon là 1,44-1,88 giờ.

2. CHỈ ĐỊNH:

Đơn trị liệu:

Cefoperazon/sulbactam chỉ định trong những trường hợp nhiễm khuẩn do những vi khuẩn nhạy cảm sau đây:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp (trên và dưới).
- Nhiễm khuẩn đường tiêu (trên và dưới).
- Viêm phúc mạc, viêm túi mật, viêm đường mật và các nhiễm khuẩn trong ổ bụng khác.
- Nhiễm khuẩn huyết.
- Viêm màng não.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm.
- Nhiễm khuẩn xương khớp.
- Viêm vùng chậu, viêm nội mạc tử cung, bệnh lậu, và các trường hợp nhiễm khuẩn sinh dục khác.

Điều trị kết hợp:

Do cefoperazon/sulbactam có phổ kháng khuẩn rộng nên chỉ cần sử dụng đơn thuần cũng có thể điều trị hữu hiệu hầu hết các trường hợp nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, cefoperazon/sulbactam có thể dùng kết hợp với những kháng sinh khác nếu cần. Khi kết hợp với aminoglycosid (xem mục **Tương tác thuốc**) phải kiểm tra chức năng thận trong suốt đợt điều trị.

3. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG.

Đường dùng: Cefoperazon phối hợp với sulbactam được dùng tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều dùng:

Người lớn: Các khuyến cáo liều lượng hàng ngày cho cefoperazon/sulbactam ở người lớn:

Cefoperazon/sulbactam tỉ lệ 2:1 (g)	Cefoperazon (g)	Sulbactam (g)
1,5 - 3,0	1,0 - 2,0	0,5 - 1,0

Nên cho thuốc mỗi 12 giờ với liều chia đều.

Trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng có thể tăng liều cefoperazon/sulbactam lên 12g (tức 8g cefoperazon) một ngày.

Liều dùng tối đa khuyến cáo cho sulbactam là 4g/ngày.

Bệnh nhân rối loạn chức năng thận: Liều dùng nên điều chỉnh ở những bệnh nhân rối loạn chức năng thận rõ (thanh thải Creatinin < 30 ml/phút) để bù trừ sự giảm thanh thải sulbactam. Bệnh nhân có thanh thải creatinin từ 15 - 30 ml/phút nên dùng tối đa 1g sulbactam cho mỗi 12 giờ (liều sulbactam tối đa 2g/ngày), trong khi đó những bệnh nhân có thanh thải creatinin < 15 ml/phút nên dùng tối đa 500 mg sulbactam cho mỗi 12 giờ (liều sulbactam tối đa 1g/ngày). Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng có thể dùng thêm cefoperazon đơn thuần.

Thẩm phân máu làm thay đổi đáng kể các thông số dược động học của sulbactam. Thời gian bán thải của cefoperazon thay đổi nhẹ trong quá trình thẩm phân máu. Do đó liều lượng nên được tính toán theo thời kỳ thẩm phân máu.

Bệnh nhân rối loạn chức năng gan: xem phần **Thận trọng**.

Sử dụng ở người lớn tuổi: xem phần **Dược động học**.

Trẻ em:

Các khuyến cáo liều lượng hàng ngày cho cefoperazon/sulbactam ở trẻ em:

Cefoperazon/sulbactam tỉ lệ 2:1 (mg/kg/ngày)	Cefoperazon (mg/kg/ngày)	Sulbactam (mg/kg/ngày)
30 - 60	20 - 40	10 - 20

Liều dùng nên chia đều cho mỗi 6 - 12 giờ. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc viêm nhiễm, có thể tăng liều lên đến 240 mg/kg/ngày (160mg/kg/ngày cefoperazon). Nên chia liều ra làm 2 - 4 lần đều nhau.

Trẻ sơ sinh: Trẻ sơ sinh 1 tuần tuổi nên chia liều cách nhau 12 giờ. Liều tối đa Sulbactam không nên vượt quá 80 mg/kg/ngày. Với những liều cefoperazon/sulbactam mà yêu cầu cefoperazon >80 mg/kg/ngày, sản phẩm cefoperazon/sulbactam tỉ lệ 2:1 phải được sử dụng.

Cách dùng:

Tiêm tĩnh mạch:

- Khi truyền ngắt quãng mỗi lọ **Vibatazol 1g/0,5g** phải được pha với lượng thích hợp dung dịch dextrose 5%, NaCl 0,9% hay nước cất pha tiêm và phải pha loãng thành 20 ml với cùng dung dịch pha thuốc để truyền trong 15 - 60 phút.

- Lactated ringer là dung dịch thích hợp cho truyền tĩnh mạch nhưng không dùng để pha thuốc lúc đầu.

- Nếu tiêm tĩnh mạch, mỗi lọ thuốc cũng được pha truyền ngắt quãng và tiêm ít nhất trong 3 phút.

Tiêm bắp:

• Lidocain 2% là dung dịch thích hợp để tiêm bắp nhưng không dùng để pha thuốc lúc đầu.

Hướng dẫn pha thuốc:

Cách pha thuốc: Cefoperazon/sulbactam hàm lượng 1,5g:

Tổng liều (g)	Tương đương liều cefoperazon/sulbactam (g)	Lượng dịch pha	Nồng độ tối đa (mg/ml)
1,5	1,0 + 0,5	3,2 ml	250 + 125

Vibatazol 1g/0,5g tương hợp với nước cất pha tiêm, dextrose 5%, nước muối sinh lý, dextrose 5% trong dung dịch muối 0,255% và dextrose 5% trong nước muối sinh lý với nồng độ từ 10 mg/ml cefoperazon và 5 mg/ml sulbactam cho tới 250 mg/ml cefoperazon và 125 mg/ml sulbactam.

• Dung dịch lactated ringer:

Nên dùng nước cất pha tiêm để pha thuốc. Phải pha thuốc theo 2 bước, lần đầu dùng nước cất pha tiêm (như bảng trên) rồi pha thêm với dung dịch lactated ringer để có nồng độ cefoperazon 10 mg/ml và sulbactam 5 mg/ml.

• Dung dịch lidocain:

Nên dùng nước cất pha tiêm để pha thuốc. Nếu muốn có nồng độ cefoperazon 250 mg/ml hay cao hơn, phải pha thuốc theo 2 bước lần đầu dùng nước cất pha tiêm (như bảng trên) rồi pha thêm với dung dịch lidocain 2% để có dung dịch thuốc có nồng độ cefoperazon 250 mg/ml và sulbactam 125 mg/ml trong dung dịch lidocain HCL nồng độ khoảng 0,5%.

Dung dịch sau pha ổn định ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ.

4. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Bệnh nhân dị ứng với penicilin, sulbactam, cefoperazon hoặc bất kỳ kháng sinh nhóm cephalosporin.

5. THẬN TRỌNG:

Phản ứng quá mẫn:

Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong đã được báo cáo ở một số bệnh nhân được điều trị bằng beta-lactam hoặc cephalosporin. Những phản ứng này dễ xảy ra hơn ở những người có tiền sử phản ứng quá mẫn với nhiều chất gây dị ứng. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra nên ngừng thuốc và có phương pháp điều trị thích hợp.

Nếu phản ứng phản vệ nghiêm trọng cần được điều trị khẩn cấp với epinephrine. Oxy, tiêm tĩnh mạch steroid và quản lý đường thở bao gồm đặt nội khí quản nên được thực hiện theo chỉ định.

Sử dụng trong rối loạn chức năng gan:

Cefoperazon được bài tiết qua mật. Thời gian bán thải trong huyết thanh của cefoperazon thường kéo dài và tăng bài tiết qua đường nước tiểu ở những bệnh nhân gan

và hoặc tắc nghẽn mật. Ngay cả trong rối loạn chức năng gan nặng, nồng độ của cefoperazon thu được trong mật và chỉ tăng 2 đến 4 lần thời gian bán thải nhìn thấy.

Có thể cần phải điều chỉnh liều trong trường hợp tắc nghẽn mật nặng, bệnh gan nặng hoặc trong trường hợp rối loạn chức năng thận đồng thời với một trong những trường hợp đó.

Ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan và suy thận đồng thời, nồng độ cefoperazon trong huyết thanh nên được theo dõi và điều chỉnh liều khi cần thiết. Trong những trường hợp này không được vượt quá 2g cefoperazon/ngày mà không theo dõi chặt chẽ nồng độ trong huyết thanh.

Toàn thân:

Giống như các loại kháng sinh khác, thiếu vitamin K đã xảy ra với một số bệnh nhân điều trị bằng cefoperazon. Cơ chế này khả năng lớn liên quan đến việc ức chế của hệ thực vật đường ruột mà thường tổng hợp ra vitamin này. Những người có nguy cơ cao bao gồm những bệnh nhân có chế độ ăn uống kém, giảm hấp thu (ví dụ xơ nang) và bệnh nhân có phác đồ ăn uống tiêm tĩnh mạch kéo dài. Thời gian đông máu nên được theo dõi ở các bệnh nhân và những bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống đông và ngoại sinh vitamin K được quản lý theo chỉ định.

Giống như các loại kháng sinh khác, sự phát triển quá mức của các vi sinh không nhạy cảm xảy ra trong quá trình sử dụng cefoperazon/sulbactam kéo dài. Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị. Cũng như bất kỳ tác nhân có hệ thống mạnh nào, cần kiểm tra định kỳ về rối loạn chức năng hệ thống cơ quan trong khi điều trị kéo dài bao gồm thận, gan và hệ thống máu.

Sử dụng cho trẻ em:

Cefoperazon/sulbactam đã được sử dụng hiệu quả ở trẻ em. Nó không được nghiên cứu rộng rãi ở trẻ sơ sinh và trẻ sinh non tháng. Do đó, khi điều trị cho trẻ sơ sinh và trẻ sinh non tháng cần cân nhắc giữa hiệu quả điều trị và những rủi ro liên quan trước khi tiến hành điều trị.

Tiêu chảy do Clostridium difficile (CDAD) đã được báo cáo gần như tất cả các chất kháng khuẩn bao gồm cefoperazon natri /sulbactam natri có thể ở mức độ nghiêm trọng từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Điều trị bằng các chất kháng khuẩn làm thay đổi hệ thực vật bình thường của đại tràng dẫn đến sự phát triển quá mức của *C.difficile*.

C.difficile sản sinh độc tố A và B góp phần vào sự phát triển của CDAD. Hypertoxin chủng sản xuất của *C. difficile* gây tăng bệnh tật và tử vong, vì những bệnh này có thể kháng lại điều trị kháng sinh và có thể phải phẫu thuật. CDAD phải được xem xét ở tất cả ở những bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng kháng sinh. Bệnh sử cần được xem xét cẩn thận vì CDAD đã được báo cáo xảy ra kể từ khi sử dụng các chất kháng khuẩn hơn 2 tháng.

Cefoperazon không thay thế bilirubin từ sự liên kết protein huyết tương.

Phụ nữ mang thai và cho con bú:

- *Phụ nữ mang thai:* Nghiên cứu sinh sản đã được thực hiện trên chuột ở liều gấp 10 lần liều người lớn và đã cho thấy không có bằng chứng về khả năng sinh sản suy giảm và không có kết quả sinh lý học. Cefoperazon và sulbactam qua hàng rào nhau thai. Tuy nhiên không có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Những nghiên cứu về sinh sản ở động vật không phải là luận tiên đoán phản ứng của con người. Do đó chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

- *Phụ nữ cho con bú:* Cefoperazon và sulbactam bài tiết một lượng nhỏ vào sữa mẹ. Mặc dù cefoperazon và sulbactam bài tiết một lượng nhỏ vào sữa mẹ nhưng chỉ sử dụng khi thật cần thiết.

Ảnh hưởng với người lái xe và vận hành máy móc:

Kinh nghiệm lâm sàng cefoperazon/sulbactam cho thấy nó không làm giảm khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc của bệnh nhân.

6. TƯƠNG TÁC THUỐC:

Alcol: Một phản ứng đặc trưng bởi đỏ bừng, ra mồ hôi, nhức đầu và nhịp tim nhanh xảy ra trong suốt quá trình sử dụng rượu cho đến cuối ngày thứ 5 sau khi dùng cefoperazon. Một phản ứng tương tự đã được báo cáo với một số cephalosporin khác và bệnh nhân nên được cảnh báo về việc các đồ uống có cồn kết hợp với dùng cefoperazon/sulbactam. Đối với những bệnh nhân cần ăn uống nhân tạo bằng đường uống hoặc đường tiêm, tránh dùng các dung dịch có chứa ethanol.

Thay đổi kết quả các xét nghiệm: Một phản ứng dương tính với glucose trong nước tiểu có thể xảy ra ở các xét nghiệm Benedict hay Fehling.

Aminoglycosid:

Cefoperazon/sulbactam và aminoglycosid không nên trộn lẫn trực tiếp vì không có sự tương hợp về mặt thể chất. Nếu liệu pháp phối hợp cefoperazon/sulbactam và một aminoglycosid được sử dụng thì có thể thực hiện bằng cách tiêm tĩnh mạch liên tục. Truyền tĩnh mạch liên tục với điều kiện là ống tĩnh mạch thứ phát được sử dụng riêng và ống tiêm tĩnh mạch chính được tưới đầy đủ với một chất pha loãng đã được phê duyệt giữa các liều. Cefoperazon/sulbactam được quản lý trong suốt cả ngày vào những thời điểm đã được loại bỏ việc sử dụng aminoglycosid càng tốt.

Dung dịch Ringer lactated:

Nên tránh hòa tan Cefoperazon/sulbactam với Ringer lactated vì không tương hợp. Tuy nhiên, phương pháp pha loãng hai bước: Hòa tan và pha loãng ban đầu bằng nước cất pha tiêm trước sẽ tạo ra một dung dịch tương hợp khi pha thêm với dung dịch Ringer lactated.

Dung dịch Lidocain:

Nên tránh hòa tan Cefoperazon/sulbactam với dung dịch Lidocain 2% vì không tương hợp. Tuy nhiên, phương pháp pha loãng hai bước: Hòa tan và pha loãng ban đầu bằng

nước cất pha tiêm trước sẽ tạo ra một dung dịch tương hợp khi pha thêm với dung dịch Lidocain 2%.

7. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Cefoperazon/sulbactam nói chung dung nạp tốt. Đa số các tác dụng ngoài ý muốn có mức độ nhẹ hoặc trung bình và được dung nạp khi tiếp tục điều trị. Dữ liệu lâm sàng kết hợp số liệu không so sánh và các nghiên cứu không so sánh ở khoảng 2500 bệnh nhân cho thấy:

- Tiêu hóa: Phổ biến nhất là tiêu chảy/ phân lỏng (3,9%), theo sau đó là buồn nôn, nôn (0,6%).

- Da: Cũng như các penicilin và cephalosporin khác, mẫn cảm thể hiện bởi ban dát (0,06%) và nổi mề đay (0,08%). Các phản ứng này có nhiều khả năng xảy ra trên những bệnh nhân có tiền sử dị ứng, đặc biệt là với penicilin.

- Máu: Giảm nhẹ bạch cầu trung tính 0,4% (5/1131) đã được báo cáo. Giống như các kháng sinh beta – lactam khác, giảm bạch cầu hồi phục 0,5% (9/1696) có thể xảy ra khi dùng thuốc kéo dài. Một số cá nhân đã phát triển trực tiếp thử nghiệm Coomb 5,5% (15/269) trong suốt quá trình điều trị. Giảm Hemoglobin 0,9% (13/1416) hoặc Hematocrit 0,9% (13/1409) đã được báo cáo. Tăng bạch cầu ái toan trong máu 3,5% (40/1130) và giảm tiểu cầu 0,8% (11/1414) đã xảy ra, kháng prothrombinemia 3.8% (10/262) đã được báo cáo.

- Một số tác dụng không mong muốn khác: Nhức đầu 0.04%, sốt 0.5%, đau do tiêm 0.08% và ớn lạnh 0,04%

- Thay đổi kết quả các xét nghiệm: Tăng đột ngột các xét nghiệm chức năng gan: SGOT 5,7% (94/1638), SGPT 6.2% (95/1529), alkaline phosphatase 2,2% (37/1518) và bilirubin 1,2% (12/1040) đã được ghi nhận

- Phản ứng cục bộ: Sulbactam /cefoperazone được dung nạp tốt sau khi tiêm bắp. Đôi khi đau thoáng qua có thể xảy ra bởi đường này. Giống như các loại cephalosporin và penicilin khác, khi dùng cefoperazon/ sulbactam bằng ống thông tĩnh mạch, một số bệnh nhân có thể phát triển viêm tĩnh mạch 0,1% tại vị trí truyền.

- Theo kinh nghiệm của hậu thị, những tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo:

- Toàn cơ thể : phản ứng phản vệ (bao gồm cả sốc).
- Tim mạch: hạ huyết áp.
- Đường tiêu hóa: Viêm đại tràng giả mạc.
- Máu: giảm bạch cầu.
- Da/ phần phụ: ngứa, hội chứng Stevens Johnson
- Tiết niệu: tiểu ra máu và viêm mạch máu.

8. SỬ DỤNG QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ.

Thông tin về độc tính cấp của cefoperazon natri và sulbactam natri ở người rất hạn chế.

Quá liều của thuốc sẽ được dự kiến sẽ tạo ra những biểu hiện đó là chủ yếu mở rộng của các phản ứng phụ xảy ra với thuốc. Thực tế là nồng độ CSF cao của kháng sinh β -lactam có thể gây ra các ảnh hưởng thần kinh bao gồm động kinh cần được xem xét.

Cách xử trí:

Cefoperazone và Sulbactam đều được loại bỏ khỏi hệ tuần hoàn bằng cách thẩm tách máu. Do đó có thể tăng cường việc loại bỏ thuốc khỏi cơ thể nếu quá liều xảy ra ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VCP

VCP Pharmaceutical Joint – Stock Company.

Thanh Xuân – Sóc Sơn – Hà Nội

Hà Nội, ngày 14 tháng 06 năm 2017

TỔNG GIÁM ĐỐC CÔNG TY



TỔNG GIÁM ĐỐC
ĐS. Trần Văn Cường



TUQ CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Thị Thu Thủy