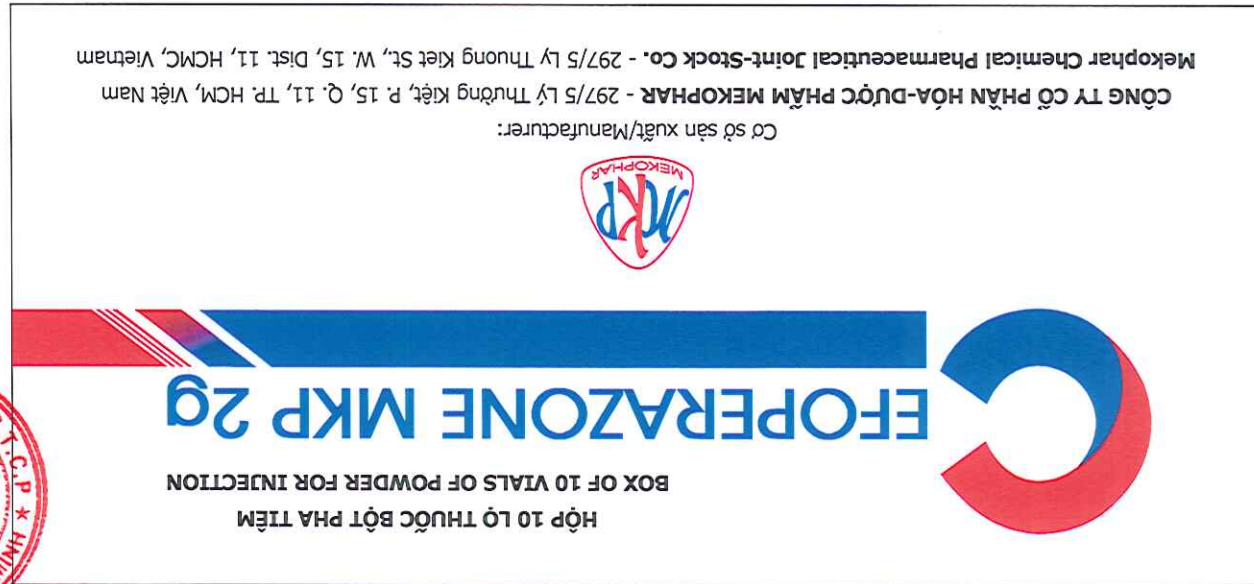


MẪU NHÃN DỰ KIẾN

I. NHÃN HỘP: (Hộp 10 lọ)

A) MẶT NẴP VÀ MẶT BÊN



THÀNH PHẦN:
Cefoperazone sodium tương đương cefoperazone.....2g

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:
Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

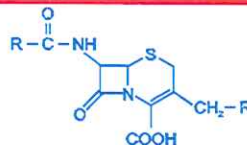
**TIÊM BẮP - TIÊM TĨNH MẠCH.
TIÊM TRUYỀN TĨNH MẠCH.**

**ĐỂ XA TẦM TAY TRÈ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
TRƯỚC KHI DÙNG.**

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.
Bảo quản: nơi khô ráo, tránh ánh sáng,
nhiệt độ không quá 30°C.



B) MẶT BÊN VÀ MẶT ĐÁY:

 Prescription only	GMP-WHO	COMPOSITION:
BOX OF 10 VIALS OF POWDER FOR INJECTION		Cefoperazone sodium equivalent to cefoperazone.....2g
 EFOPERAZONE MKP 2g Cefoperazone sodium equivalent to cefoperazone 2g	 <chem>R-C(=O)-NH-C1=C(S)C(=O)N(C1)C(=O)O-CH2-R</chem>	SDK/Reg. No.:
 MEKOPHAR		IM - IV INJECTION / IV INFUSION.
		Số lô SX/ Batch No.:
		Ngày SX/ Mfg. Date:
		HD/ Exp. Date :
 8 934574 180535		 M.S.D.N.: 0302533156 - C.T.C.P. CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA - DƯỢC PHẨM MEKOPHAR QUẬN 7 - T.P. HỒ CHÍ MINH

II. NHÃN HỘP: (Hộp 1 lọ)

	
<p>Rx Thuốc kê đơn</p> <p>GMP-WHO</p> <p>EFOPERAZONE MKP 2g</p> <p>Cefoperazone sodium tương đương cefoperazone 2g</p> <p>HỘP 1 LỌ THUỐC BỘT PHA TIÊM</p> <p></p>	<p>THÀNH PHẦN: Cefoperazone sodium tương đương Cefoperazone.....2g</p> <p>CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.</p> <p>TIÊM BẮP - TIÊM TĨNH MẠCH. TIÊM TRUYỀN TĨNH MẠCH.</p> <p>ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.</p> <p>Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS. Bảo quản: nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.</p> <p>Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA-DƯỢC PHẨM MEKOPHAR 297/5 Lý Thường Kiệt, P. 15, Q. 11, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam</p>
<p>Rx Prescription only</p> <p>GMP-WHO</p> <p>EFOPERAZONE MKP 2g</p> <p>Cefoperazone sodium tương đương cefoperazone 2g</p> <p>BOX OF 1 VIAL OF POWDER FOR INJECTION</p> <p></p>	<p>COMPOSITION: Cefoperazone sodium equivalent to Cefoperazone..... 2g</p> <p>IM - IV INJECTION. IV INFUSION.</p> <p>SDK/Reg. No.:</p> <p>Số lô SX/Batch No.:</p> <p>Ngày SX/Mfg. Date:</p> <p>HD/Exp. Date :</p> <p>Manufacturer: Mekophar Chemical Pharmaceutical Joint-Stock Co. 297/5 Lý Thường Kiệt St, W. 15, Dist. 11, Ho Chi Minh City, Vietnam</p>
 <p>8 934574 180542</p>	

III. NHÃN LỌ:



<p>Rx Thuốc kê đơn</p> <p>GMP-WHO</p> <p>EFOPERAZONE MKP 2g</p> <p>Mỗi lọ chứa: Cefoperazone sodium ≈ cefoperazone...2g</p> <p></p> <p>Cơ sở sản xuất: CTCP HÓA-DƯỢC PHẨM MEKOPHAR 297/5 Lý Thường Kiệt, P. 15, Q. 11, TP. HCM, Việt Nam</p>	<p>TIÊM BẮP - TIÊM TĨNH MẠCH. TIÊM TRUYỀN TĨNH MẠCH.</p> <p>Số lô SX:</p> <p>HD :</p>
---	--

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

Rx

CEFOPERAZONE MKP 2g

Thuốc bột pha tiêm

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tâm tay trẻ em

Thành phần công thức thuốc:

Thành phần hoạt chất: mỗi lọ chứa:

Cefoperazone sodium
tương đương cefoperazone 2 g

Thành phần tá dược: không có.

Dạng bào chế: Thuốc bột pha tiêm

Mô tả sản phẩm: Bột trắng hoặc gần như trắng.

Chỉ định:

Cefoperazone được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn sau do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp gây ra bởi *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (các chủng tiết penicillinase và không tiết penicillinase), *S. pyogenes* (streptococci beta tan huyết nhóm A), *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, và các chủng *Enterobacter*.
- Viêm phúc mạc và các nhiễm khuẩn trong ổ bụng khác gây ra bởi *E. coli*, *P. aeruginosa*, và trực khuẩn gram âm kỵ khí (bao gồm *Bacteroides fragilis*).
- Nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gây ra bởi *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, các chủng *Proteus* (indole dương và indole âm), *Clostridium spp.* và cầu khuẩn gram dương kỵ khí.
- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da gây ra bởi *S. aureus* (các chủng tiết penicillinase và không tiết penicillinase), *S. pyogenes* và *P. aeruginosa*.

- Bệnh viêm vùng chậu, viêm nội mạc tử cung và các nhiễm khuẩn khác ở đường sinh dục nữ gây ra bởi *N. gonorrhoeae*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *E. coli*, *Clostridium spp.*, các chủng *Bacteroides* (bao gồm *Bacteroides fragilis*), và cầu khuẩn gram dương kỵ khí.

Cefoperazone không có hoạt tính chống lại *Chlamydia trachomatis*. Do đó, khi cefoperazone được sử dụng để điều trị ở bệnh nhân bị bệnh viêm vùng chậu và *C. trachomatis* là một trong những tác nhân nghi ngờ gây bệnh, nên thêm thuốc kháng chlamydia thích hợp.

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu gây ra bởi *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa*.
- Nhiễm *enterococcus*: mặc dù cefoperazone được chứng minh là có hiệu quả lâm sàng trong điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi enterococci trong các trường hợp viêm phúc mạc và các nhiễm khuẩn ở bụng khác, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da, bệnh viêm vùng chậu, viêm nội mạc tử cung và các nhiễm khuẩn khác ở đường sinh dục nữ, và nhiễm khuẩn đường tiết niệu, phần lớn các mẫu phân lập từ lâm sàng của các chủng enterococcus không nhạy cảm với cefoperazone nhưng lại rơi vào đúng trong vùng nhạy cảm trung gian và kháng vừa phải với cefoperazone. Tuy nhiên, thử nghiệm độ nhạy cảm *in vitro* có thể không tương quan trực tiếp với kết quả *in vivo*. Mặc dù vậy, trong điều trị lâm sàng các nhiễm khuẩn *enterococcus*, liệu pháp cefoperazone vẫn có kết quả, nhất là khi tác nhân gây bệnh gồm nhiều loại vi khuẩn. Cefoperazone nên được sử dụng một cách cẩn thận trong điều trị nhiễm khuẩn *enterococcus* và ở liều đạt đủ nồng độ cefoperazone trong huyết thanh.

- Trị liệu phối hợp: tác dụng hiệp đồng giữa cefoperazone và các aminoglycoside đã được chứng minh với nhiều trực khuẩn gram âm. Tuy nhiên, tác động tăng cường của các phối hợp này không thể dự đoán được. Nếu cần xem xét liệu pháp này, thử nghiệm độ nhạy cảm *in vitro* nên được thực hiện để xác định tác động của các thuốc trong phối hợp, và theo dõi cẩn thận chức năng thận.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

- Dung môi pha tiêm bắp, tĩnh mạch: nước vô khuẩn pha tiêm, dung dịch tiêm truyền: Dextrose 5%; Dextrose 10%; Sodium chloride 0,9% và Dextrose 5%; Sodium chloride 0,9%; Lactate Ringer và Dextrose 5%; Lactate Ringer; Lidocaine hydrochloride 0,5%.



- Tiêm bắp sâu hoặc tiêm truyền tĩnh mạch gián đoạn (khoảng 15 – 30 phút) hoặc liên tục. Mặc dù cefoperazone đã được tiêm tĩnh mạch trực tiếp chậm trong vòng 3 – 5 phút nhưng các nhà sản xuất không khuyến cáo dùng thuốc này theo đường tiêm tĩnh mạch, trực tiếp nhanh.
- Khi hòa tan cefoperazone ở nồng độ vượt quá 333 mg/ml, cần phải lắc mạnh và lâu. Độ tan tối đa khoảng 475 mg/ml.
- Bảng dưới đây khuyến cáo về thể tích và nồng độ thuốc có thể đạt được sau khi hòa tan bột pha tiêm với dung môi thích hợp:

Hàm lượng	Nồng độ	Thể tích dung dịch pha loãng	Thể tích lấy ra để tiêm
Lọ 2 g	333 mg/ml	5 ml	6 ml
	250 mg/ml	7,2 ml	8 ml

- Chuẩn bị thuốc tiêm tĩnh mạch: nồng độ khoảng 2 – 50 mg/ml được khuyến cáo dùng tiêm tĩnh mạch. Đầu tiên, dùng một thể tích tối thiểu 2,8 ml dung dịch pha loãng thích hợp để hòa tan 1 g thuốc trong lọ chứa bột thuốc vô khuẩn; để dễ hòa tan hơn có thể khuyến cáo dùng 5 ml dung dịch pha loãng thích hợp cho 1 g bột thuốc. Sau đó, toàn bộ dung dịch thu được sẽ được pha loãng tiếp để dùng trong các trường hợp sau đây:
 - + Truyền tĩnh mạch không liên tục: pha loãng tiếp trong 20 – 40 ml dung dịch pha loãng thích hợp và tiêm truyền trong khoảng thời gian từ 15 đến 30 phút.
 - + Truyền tĩnh mạch liên tục: sau khi pha loãng, nồng độ cuối cũng đạt được khoảng 2 – 25 mg/ml được dùng để tiêm truyền tĩnh mạch.
- Chuẩn bị thuốc tiêm bắp: sử dụng dung môi thích hợp để pha dung dịch thuốc tiêm bắp. Khi muốn dùng nồng độ ≥ 250 mg/ml, nên dùng dung dịch lidocain. Các dung dịch này pha chế bằng cách phối hợp nước vô khuẩn pha tiêm + dung dịch pha tiêm lidocain hydroclorid 2% để cuối cùng tạo thành dung dịch lidocain hydroclorid 0,5%. Quá trình pha loãng 2 giai đoạn được khuyến cáo như sau: trước hết thêm một lượng cần thiết nước vô khuẩn pha tiêm và lắc đều đến khi tan hết bột cefoperazone, sau đó thêm lượng thích hợp lidocain 2% và trộn lẫn.

Tổng liều (g)	Nồng độ cuối cùng của cefoperazone	Bước 1: Thể tích nước cất	Bước 2: Thể tích Lidocain 2%	Thể tích thu được
2	250 mg/ml	5,4 ml	1,8 ml	8,0 ml
	330 mg/ml	3,8 ml	1,2 ml	6,0 ml

Liều dùng:

Người lớn:

- Liều thường dùng hàng ngày cho người lớn là 2 – 4 g/ngày, chia 2 lần (mỗi 12 giờ tiêm 1 lần).
- Nếu nhiễm khuẩn nặng hoặc nhiễm khuẩn do vi khuẩn ít nhạy cảm, tổng liều hàng ngày và/hoặc tần suất dùng thuốc có thể tăng lên. Bệnh nhân đã được điều trị thành công với tổng liều hàng ngày là 6 – 12 g, được chia thành 2, 3 hoặc 4 lần với mức liều từ 1,5 – 4 g/liều.
- Khi điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi *Streptococcus pyogenes*, điều trị nên được tiếp tục trong ít nhất 10 ngày.
- Nếu nghi ngờ nhiễm *C. trachomatis*, nên bổ sung thêm thuốc kháng chlamydia thích hợp, do cefoperazone không có hoạt tính chống lại vi khuẩn này.
- Không được trộn trực tiếp các dung dịch cefoperazone và aminoglycoside, vì có tương kỵ vật lý giữa chúng. Nếu dự tính điều trị phối hợp cefoperazone và aminoglycoside, cần thực hiện bằng cách truyền tĩnh mạch ngắt quãng tuần tự, với điều kiện dùng ống truyền thứ hai riêng rẽ, và ống truyền đầu tiên phải được rửa bằng dung môi thích hợp giữa 2 lần truyền. Đề nghị truyền cefoperazone trước aminoglycoside. Khuyến cáo làm thử nghiệm hiệu quả của phối hợp thuốc *in vitro*.

Sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan:

- Cần điều chỉnh liều dùng trong trường hợp tắc mật nặng hoặc bệnh gan nặng hoặc đồng thời có rối loạn chức năng thận. Trong những trường hợp này không được dùng liều vượt quá 2g/ngày mà không theo dõi chặt chẽ nồng độ cefoperazone trong huyết thanh.

Sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận:

- Vì thận không phải là con đường đào thải chính của cefoperazone, nên không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nếu chỉ dùng liều thông thường là 2 – 4g/ngày. Với người có mức lọc cầu thận < 18ml/phút hoặc nồng độ creatinine huyết thanh >3,5mg/dl thì liều dùng tối đa của

cefoperazone là 4g/ngày.

- Thời gian bán thải của cefoperazone giảm nhẹ khi thẩm tách máu, vì vậy cần điều chỉnh liều theo các giai đoạn của quá trình lọc máu.

Sử dụng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan và thận đồng thời:

- Ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan kèm theo suy thận, cần theo dõi nồng độ cefoperazone trong huyết thanh và điều chỉnh liều dùng khi cần. Không được vượt quá 2g/ngày mà không theo dõi chặt chẽ nồng độ trong huyết thanh.

Trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ:

- Ở trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ, liều cefoperazone 50 – 200mg/kg/ngày nên được chia làm nhiều lần cách nhau 8 đến 12 giờ. Liều tối đa không được vượt quá 12g/ngày.

Sử dụng ở trẻ sơ sinh:

- Với trẻ < 8 ngày tuổi, nên dùng thuốc mỗi 12 giờ.

Chống chỉ định:

- Cefoperazone chống chỉ định ở những bệnh nhân đã biết có dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Quá mẫn:

- Phản ứng quá mẫn (dạng phản vệ) nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng kháng sinh beta-lactam, bao gồm cefoperazone. Những phản ứng này có nhiều khả năng sẽ xảy ra hơn ở các bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với nhiều chất gây dị ứng. Trước khi điều trị với cefoperazone, cần tìm hiểu cẩn thận xem người bệnh có tiền sử quá mẫn với các cephalosporin, penicillin, carbapenem hoặc các thuốc khác hay không. Cần thận trọng khi sử dụng cefoperazone ở bệnh nhân dị ứng beta-lactam. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, cần ngừng dùng cefoperazone và có biện pháp điều trị thích hợp.

Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile:

- Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo đối với việc sử dụng hầu hết các kháng sinh, bao gồm cả cefoperazone, với mức độ từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng tử vong. Điều trị với kháng sinh làm thay đổi hệ vi khuẩn bình thường ở ruột dẫn đến sự phát triển quá mức *C. difficile*.
- *C. difficile* sinh ra độc tố A và B góp phần làm phát triển CDAD. Các chủng *C. difficile* sinh nhiều độc tố là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, vì các ca nhiễm khuẩn này có thể kháng với các liệu pháp kháng sinh và có thể cần phải cắt bỏ ruột kết. Cần phải nghĩ đến bệnh CDAD ở tất cả các bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Cần ghi bệnh án cẩn thận vì đã có báo cáo CDAD xảy ra sau hơn 2 tháng được điều trị bằng kháng sinh.
- Nếu nghi ngờ hoặc đã xác nhận CDAD, cần ngừng sử dụng các kháng sinh không có tác dụng chống lại *C. difficile*. Bổ sung protein, dịch và điện giải thích hợp, điều trị *C. difficile* bằng kháng sinh, và đánh giá phẫu thuật nên được thực hiện khi có chỉ định lâm sàng.

Xuất huyết:

- Các trường hợp xuất huyết nghiêm trọng, bao gồm tử vong, đã được báo cáo với cefoperazone. Theo dõi các dấu hiệu chảy máu, giảm tiểu cầu và rối loạn đông máu. Ngừng dùng cefoperazone nếu chảy máu kéo dài và không xác định được nguyên nhân nào khác.

Thông tin chung:

- Kê đơn cefoperazone trong trường hợp không có nhiễm khuẩn đã được chứng minh hoặc nghi ngờ rõ ràng dường như không mang lại lợi ích cho bệnh nhân và còn làm tăng nguy cơ phát triển sự đề kháng của vi khuẩn với thuốc.
- Mặc dù sự tăng thoáng qua BUN và creatinine huyết thanh đã được quan sát thấy, dùng riêng lẻ cefoperazone dường như không gây độc thận đáng kể. Tuy nhiên, sử dụng đồng thời với các aminoglycoside, các cephalosporin khác có thể gây độc thận.
- Cefoperazone được bài tiết chủ yếu qua mật. Thời gian bán thải huyết thanh của cefoperazone tăng 2 – 4 lần ở bệnh nhân bệnh gan và/hoặc tắc nghẽn mật. Nhìn chung, tổng liều hàng ngày trên 4 g không cần thiết ở những bệnh nhân này. Nếu sử dụng liều cao hơn, cần theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh.
- Do đào thải qua thận không phải là con đường đào thải chủ yếu của cefoperazone, nên bệnh nhân suy thận không cần phải điều chỉnh liều khi sử dụng liều thông thường. Khi dùng liều cao cefoperazone, cần theo dõi định kỳ nồng độ thuốc trong huyết thanh. Nếu có bằng chứng tích

- lữ thuốc, nên giảm liều dùng.
- Thời gian bán thải của cefoperazone giảm nhẹ trong khi thâm phân máu. Do đó, nên lên lịch liều dùng sau thời gian thâm phân. Ở bệnh nhân bị cả rối loạn chức năng gan và bệnh thận đáng kể, liều cefoperazone không nên vượt quá 1 – 2 g/ngày mà không có theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc huyết thanh.
- Cũng như các thuốc kháng sinh khác, hiếm khi xảy ra thiếu hụt vitamin K ở bệnh nhân được điều trị với cefoperazone. Cơ chế có thể liên quan đến việc ức chế hệ vi khuẩn đường ruột thường tổng hợp vitamin này. Các yếu tố nguy cơ bao gồm những bệnh nhân có tình trạng dinh dưỡng kém, rối loạn hấp thu (như xơ nang), nghiện rượu, và bệnh nhân đang dùng chế độ dinh dưỡng tĩnh mạch kéo dài (thông qua đường tĩnh mạch hoặc ống thông mũi – dạ dày). Hạ prothrombin huyết kèm hoặc không kèm theo chảy máu đã được báo cáo. Thời gian prothrombin nên được theo dõi ở những bệnh nhân này và bổ sung vitamin K nếu được chỉ định.
- Phản ứng giống disulfiram được đặc trưng bởi đỏ bừng, đỏ mồi hôi, đau đầu, nhịp tim nhanh đã được báo cáo khi sử dụng cồn (bia, rượu) trong vòng 72 giờ sau khi dùng cefoperazone. Bệnh nhân nên được cảnh báo về việc sử dụng các thức uống chứa cồn sau khi dùng cefoperazone.
- Sử dụng kéo dài cefoperazone có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các vi khuẩn không nhạy cảm. Theo dõi bệnh nhân cẩn thận là cần thiết. Nếu bội nhiễm xảy ra trong khi điều trị, cần tiến hành biện pháp thích hợp.
- Cefoperazone nên được kê đơn thận trọng ở người có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm đại tràng.

Tương tác với xét nghiệm:

- Phản ứng dương tính giả với glucose trong nước tiểu có thể xảy ra khi dùng thuốc thử Benedict hoặc Fehling.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ mang thai:

- Nghiên cứu về sự sinh sản trên chuột nhắt, chuột cống và khỉ với liều lên đến 10 lần liều dùng cho người không cho thấy bằng chứng suy giảm khả năng sinh sản hoặc gây hại cho thai nhi do cefoperazone. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát chặt chẽ trên phụ nữ mang thai. Vì các nghiên cứu về sự sinh sản trên động vật không phải bao giờ cũng giúp dự đoán được đáp ứng trên người, nên chỉ sử dụng cefoperazone trong thai kỳ khi thật sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú:

- Chỉ một lượng nhỏ cefoperazone được bài tiết qua sữa mẹ. Mặc dù lượng cefoperazone bài tiết qua sữa mẹ là rất nhỏ, cũng nên thận trọng khi kê đơn cefoperazone cho người mẹ.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Kinh nghiệm lâm sàng với cefoperazone cho thấy thuốc này không ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ 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 cefoperazone.
- Sử dụng đồng thời aminoglycoside và một số cephalosporin có thể làm tăng nguy cơ độc với thận. Mặc dù tới nay chưa thấy xảy ra với cefoperazone, cần theo dõi chức năng thận của người bệnh, đặc biệt là những người suy thận dùng đồng thời cefoperazone và aminoglycoside. Nếu cefoperazone được dùng đồng thời với các kháng sinh nhóm aminoglycoside thì nên tiêm tách riêng.
- Hoạt tính kháng khuẩn của cefoperazone và aminoglycoside *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 cefoperazone, 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 gì đến độ

thanh thải cefoperazone qua thận.

- Cefoperazone có thể làm giảm hoạt lực của vắc xin thương hàn.
- Cefoperazone 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 cefoperazone và aminoglycoside. Nếu sử dụng kết hợp cefoperazone và aminoglycoside, các thuốc này phải dùng riêng rẽ.

Tác dụng không mong muốn:

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, 1/1 000 < ADR < 1/100:

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

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000:

- 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*.

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

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

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

Cách 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 ngay sử dụng thuốc; có thể sử dụng liệu pháp chống co giật nếu có chỉ định về lâm sàng. Thăm 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.

Thông tin về dược lý, lâm sàng:

Dược lực học:

Nhóm dược lý: kháng sinh cephalosporin thế hệ 3

Mã ATC: J01DD12

- Cơ chế hoạt động:

Cefoperazone, là một cephalosporin thế hệ 3, can thiệp vào sự tổng hợp thành tế bào bằng cách gắn vào protein liên kết penicillin (PBP), do đó ngăn chặn liên kết chéo của peptidoglycan mới sinh. Cefoperazone ổn định với penicillinase và có độ ổn định cao với nhiều beta-lactamase được tiết bởi vi khuẩn gram âm.

- Cơ chế đề kháng:

Có 3 cơ chế đề kháng chính với cefoperazone: đột biến ở các PBP mục tiêu, xảy ra chủ yếu ở vi khuẩn gram dương; sản xuất beta-lactamase phổ rộng hoặc gen biểu hiện quá mức beta-lactamase ở vi khuẩn gram âm; giảm hấp thu hoặc bơm chủ động ở một số vi khuẩn gram âm.

- Cefoperazone có hoạt tính chống lại các vi khuẩn sau, cả *in vitro* và nhiễm khuẩn lâm sàng:

Vi khuẩn gram dương hiếu khí: *Staphylococcus aureus* (chỉ các chủng nhạy cảm với methicillin), *Staphylococcus epidermidis* (chỉ các chủng nhạy cảm với methicillin), *Streptococcus agalactiae* (streptococci beta – tan huyết nhóm B), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*

(streptococci beta – tan huyết nhóm A).

Vi khuẩn gram âm hiếu khí: *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia marcescens*.

Vi khuẩn gram dương kỵ khí: cocci gram dương (bao gồm *Peptococcus* và *Peptostreptococcus spp.*), *Clostridium spp.* (ngoại trừ *C. difficile*).

Vi khuẩn gram âm kỵ khí: *Bacteroides spp.*

Dược động học:

- Sau khi dùng liều duy nhất, cefoperazone đạt nồng độ cao trong huyết thanh và mật. Bảng sau cho thấy nồng độ huyết thanh của cefoperazone ở người tình nguyện khỏe mạnh sau khi truyền thuốc vào tĩnh mạch với tốc độ hằng định trong 15 phút với các liều 1 – 2 – 3 – 4 g hoặc tiêm bắp một lần 1 hoặc 2 g.

Liều/Đường dùng	Nồng độ huyết thanh trung bình (mcg/ml)						
	0*	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

* giờ sau khi tiêm, với quy ước thời điểm giờ 0 là bắt đầu sau khi truyền hết thuốc.

** giá trị đạt được sau khi tiêm bắp 15 phút.

- Thời gian bán thải trung bình của cefoperazone trong huyết thanh khoảng 2 giờ, không phụ thuộc vào đường dùng.
- Cefoperazone đạt nồng độ điều trị ở các mô và dịch cơ thể sau: dịch cổ trướng, dịch não tủy (khi bệnh nhân bị viêm màng não), nước tiểu, đờm, nội mạc tử cung, cơ tử cung, amidan vòm miệng, dịch nhày màng xoang, máu dây rốn, dịch nước ối, phổi, xương.
- Cefoperazone được đào thải chủ yếu qua mật. Nồng độ tối đa của thuốc trong mật thường đạt được từ 1 – 3 giờ sau khi dùng thuốc và vượt quá nồng độ trong huyết thanh đồng thời tới 100 lần. Nồng độ trong mật của cefoperazone được báo cáo nằm trong khoảng từ 66 mcg/ml sau 30 phút tăng đến 6000 mcg/ml sau 3 giờ tiêm tĩnh mạch một lần 2 g.
- Sau 1 liều đơn tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, trung bình có 20 – 30% lượng cefoperazone được tìm thấy trong nước tiểu trong vòng 12 giờ. Không có số lượng đáng kể các chất chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu. Nồng độ thuốc trong nước tiểu cao hơn 2200 mcg/ml đạt được sau khi truyền 15 phút liều 2 g. Sau khi tiêm bắp liều 2 g, nồng độ đỉnh của thuốc trong nước tiểu là khoảng 1000 mcg/ml, và duy trì nồng độ điều trị trong 12 giờ.
- Dùng liều lặp lại cefoperazone mỗi 12 giờ không gây tích lũy thuốc ở người bình thường. Nồng độ đỉnh huyết thanh, diện tích dưới đường cong (AUC), thời gian bán thải trong huyết thanh ở bệnh nhân suy thận nặng không khác biệt đáng kể với người tình nguyện khỏe mạnh. Ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan, thời gian bán thải huyết thanh kéo dài và tăng đào thải qua nước tiểu. Ở bệnh nhân vừa suy gan vừa suy thận, cefoperazone có thể bị tích lũy trong huyết thanh.
- Cefoperazone đã được sử dụng ở trẻ em, nhưng độ an toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được chứng minh. Thời gian bán thải của cefoperazone trong huyết thanh từ 6 – 10 giờ ở trẻ sơ sinh nhẹ cân.

Quy cách đóng gói:

- Hộp 1 lọ.
- Hộp 10 lọ.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản:

Thuốc bột pha tiêm: nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Dung dịch thuốc sau khi pha: xem mục Hạn dùng.

Hạn dùng:

Thuốc bột pha tiêm: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Dung dịch thuốc sau khi pha: ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 25 ± 2°C và 5 ngày để trong tủ lạnh

(2 – 8°C).

Nên tiêm, truyền dung dịch thuốc ngay sau khi pha.

Không sử dụng thuốc hết hạn dùng.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA - DƯỢC PHẨM MEKOPHAR

Số 297/5 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Tp. Hồ Chí Minh.

Ngày 04 tháng 10 năm 2023

Giám Đốc Chất Lượng



DS. Trần Trung Ngôn

