

TAZOPELIN 4,5 g

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

1. Thành phần công thức thuốc: cho 1 đơn vị đóng gói nhỏ nhất.
 Thành phần hoạt chất:
 Piperacillin natri & Tazobactam natri (8:1) (tương ứng Piperacillin 4 g & Tazobactam 0,5 g).

2. Dạng bào chế:
 2.1. Dạng bào chế: Bột pha tiêm
 2.2. Mô tả dạng bào chế: Lo thuốc có chứa bột thuốc bên trong màu trắng hoặc gần như trắng, không mùi, vị đắng, dễ hút ẩm, nứt khàn kín.

3. Chỉ định:
 Điều trị các nhiễm khuẩn sau ở người lớn và trẻ em trên 2 tuổi:

- **Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi:**
 - + Viêm phổi nặng (bao gồm viêm phổi mắc phải ở bệnh viện và viêm phổi liên quan đến thở máy).
 - + Nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu (bao gồm viêm thận-bể thận).
 - + Nhiễm khuẩn nặng trong ổ bụng.
 - + Nhiễm khuẩn nặng da và mô mềm (bao gồm nhiễm trùng bàn chân do tiểu đường).

- Điều trị bệnh nhân nhiễm trùng máu có liên quan đến hoặc nghi ngờ có liên quan tới các nhiễm khuẩn.

- Tazopelin 4,5 g có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính có số nghê nghi ngờ do nhiễm khuẩn.
Trẻ em từ 2 đến 12 tuổi:
 + Nhiễm khuẩn nặng trong ổ bụng.

+ Tazopelin 4,5 g có thể được sử dụng trong điều trị trẻ em bị giảm bạch cầu trung tính có số nghê nghi ngờ do nhiễm khuẩn.
4. Liều dùng và cách dùng:
4.1. Liều dùng:

Liều và tần suất dùng Tazopelin 4,5 g phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng, vị trí của nhiễm trùng và các mầm bệnh dự kiến.
 - Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi:
 + **Nhiễm khuẩn:**
 ++ Liều thông thường là 1 lọ 4,5 g trong mỗi 8 giờ.
 ++ Đối với bệnh viêm phổi mắc phải trong bệnh viện và nhiễm khuẩn ở bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính, liều khuyến cáo là 1 lọ 4,5 g trong mỗi 8 giờ. Phác đồ này cũng có thể được áp dụng để điều trị với bệnh nhân bị nhiễm khuẩn được chỉ định khác khi đặc biệt nghiêm trọng.
 ++ Bảng sau đây tóm tắt tần suất điều trị và liều khuyến cáo cho bệnh nhân người lớn và trẻ em trên 2 tuổi theo chỉ định hoặc tình trạng bệnh:

Tần suất điều trị	Piperacillin/tazobactam (4 g/0,5 g)
Mỗi 6 giờ	Viêm phổi nặng Người lớn bị giảm bạch cầu trung tính có số nghê nghi ngờ do nhiễm khuẩn
Mỗi 8 giờ	Nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu (bao gồm viêm thận-bể thận). Nhiễm khuẩn nặng trong ổ bụng. Nhiễm khuẩn da và mô mềm (bao gồm nhiễm khuẩn bàn chân do tiểu đường)

+ **Suy thận:**
 ++ Liều tiêm tĩnh mạch nên được điều chỉnh theo mức độ suy thận thực tế (mỗi bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu độc tính của thuốc, nên điều chỉnh liều thuốc và khoảng thời gian điều trị):

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Piperacillin/tazobactam (liều khuyến cáo)
> 40	Không cần điều chỉnh liều
20 - 40	Liều tối đa: 4 g/0,5 g mỗi 8 giờ
< 20	Liều tối đa: 4 g/0,5 g mỗi 12 giờ

++ Đối với bệnh nhân thẩm tách máu, cần phải dùng thêm 1 liều piperacillin/tazobactam 2 g/0,25 g sau mỗi lần chạy thận, bởi vì thẩm tách máu loại bỏ 30% -50% piperacillin trong 4 giờ.
 + **Suy gan:**
 ++ Không điều chỉnh liều.

- **Bệnh nhân cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi có chức năng thận bình thường hoặc độ thanh thải creatinin trên 40 ml/phút.
 - **Trẻ em từ 2 đến 12 tuổi:**

+ **Nhiễm khuẩn:**
 ++ Bảng sau đây tóm tắt tần suất điều trị và liều trên mỗi cân nặng cho trẻ em từ 2-12 tuổi theo chỉ định hoặc tình trạng bệnh:

Liều trên mỗi cân nặng và tần suất điều trị	Chỉ định/tình trạng
80 mg piperacillin/10 mg tazobactam/kg /6 giờ một lần	Trẻ em bị giảm bạch cầu trung tính có số nghê nghi ngờ do nhiễm khuẩn (Liều tối đa Không vượt quá 4 g/ 0,5 g/ trong 30 phút)
100 mg piperacillin/ 12,5 mg tazobactam/kg thể trọng/mỗi 8 giờ	Nhiễm khuẩn nặng trong ổ bụng (Liều tối đa Không vượt quá 4 g/ 0,5 g/ trong 30 phút)

+ **Suy thận:**
 ++ Liều tĩnh mạch nên được điều chỉnh theo mức độ suy thận thực tế như sau (mỗi bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu độc tính của thuốc, liều thuốc và khoảng thời gian cần được điều chỉnh tương ứng):

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Piperacillin/tazobactam (liều khuyến cáo)
> 50	Không cần điều chỉnh liều.
≤ 50	70 mg piperacillin/8,75 mg tazobactam/kg mỗi 8 giờ.

++ Đối với trẻ em được thẩm tách máu, cần phải cho dùng thêm 40 mg piperacillin/5 mg tazobactam/kg sau mỗi lần chạy thận.
 - **Trẻ em dưới 2 tuổi:** Không có dữ liệu an toàn và hiệu quả trên đối tượng này.
 - **Thời gian điều trị:** Thời gian điều trị thông thường cho hầu hết các chỉ định kéo dài khoảng 5-14 ngày. Tuy nhiên, thời gian điều trị nên tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn, tác nhân gây bệnh và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cũng như sự phát triển của vi khuẩn.

4.2. Cách dùng:
 - Việc hoàn nguyên phải diễn ra trong điều kiện vô khuẩn, dung dịch phải được kiểm tra cảm quan và tiểu phân và biến màu trước khi dùng. Chỉ được dùng khi dung dịch trong và không có tiểu phân nhìn thấy được.

- Tiêm tĩnh mạch: Mỗi lọ 4,5 g pha với 20 ml nước vô khuẩn để tiêm hoặc dung dịch NaCl 0,9%, tiêm tĩnh mạch chậm trong 5 phút.
- Truyền tĩnh mạch: Mỗi lọ 4,5 g pha với 20 ml nước vô khuẩn để tiêm hoặc dung dịch NaCl 0,9%, sau đó pha loãng thêm nữa thành ít nhất 50 ml với các dung môi tương hợp: NaCl 0,9%, Dextrose 5% và NaCl 0,9%, truyền tĩnh mạch trong 20 - 30 phút.

4.3. Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng:
 - Xử lý thuốc sau khi sử dụng: Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

5. Chống chỉ định:
 - Quá mẫn cảm với piperacillin/tazobactam hoặc với bất kỳ tác nhân kháng khuẩn penicillin nào khác.
 - Có tiền sử dị ứng cấp tính nghiêm trọng với bất kỳ thuốc beta-lactam khác (như cephalosporin, monobactam hoặc carbapenem).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:
 - Việc sử dụng lựa chọn piperacillin/tazobactam để điều trị cho từng bệnh nhân nên tính đến sự phù hợp của việc sử dụng penicillin bản tổng hợp phổ rộng dựa trên các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn và mức độ kháng thuốc đối với các tác nhân kháng khuẩn thích hợp khác.
 - Trước khi bắt đầu điều trị, cần kiểm tra kỹ tiền sử phản ứng quá mẫn của người bệnh với penicillin, hoặc các chất beta-lactam nào khác (cephalosporin, monobactam hoặc carbapenem) và các chất gây dị ứng khác. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (phản ứng phản vệ/sốc phản vệ) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng penicillin, bao gồm cả piperacillin/tazobactam. Những phản ứng này thường xảy ra hơn ở những người có tiền sử nhạy cảm với nhiều chất gây dị ứng. Khi xảy ra các phản ứng nghiêm trọng cần phải ngưng kháng sinh, và có thể cần dùng epinephrin và các biện pháp khẩn cấp khác.
 - Piperacillin và tazobactam có thể gây phản ứng bất lợi trên da như hội chứng Stevens-Johnson, hoặc lở loét như điều trị với các thuốc khác, các biến chứng thần kinh dưới dạng co giật có thể xảy ra khi dùng liều cao, nhất là ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.
 - Sản phẩm này chứa 9,44 mmol (217 mg) natri mỗi lọ bột. Người bệnh có chế độ ăn kiêng natri cần phải kiểm soát.
 - Hạ kali máu có thể xảy ra ở những bệnh nhân có trữ lượng kali thấp hoặc ở các bệnh nhân sử dụng đồng thời với các thuốc làm giảm kali huyết, cần theo dõi định kỳ chất điện giải ở những bệnh nhân này.
 - Suy thận:
 + Thuốc có khả năng gây độc tính thận, nên sử dụng piperacillin/tazobactam cẩn thận ở bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân thẩm tách máu. Liều dùng tĩnh mạch và khoảng liều sử dụng nên được điều chỉnh theo mức độ suy thận.
 + Trong một phân tích thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát khi đó lọc cầu thận (GFR) được kiểm tra sau khi bệnh nhân suy thận nhận được kháng sinh piperacillin/tazobactam thường xuyên, có lý lẽ cải thiện GFR thấp so với các kháng sinh khác. Kết luận piperacillin/tazobactam là nguyên nhân gây nên sự hồi phục thận chậm ở những bệnh nhân này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:
7.1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:
 - Chưa có nghiên cứu đầy đủ về việc sử dụng piperacillin/tazobactam trong khi mang thai.
 - Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên, nhưng không có bằng chứng gây quái thai. Tuy nhiên, trong khi chờ có đầy đủ kết quả thực nghiệm, cần sử dụng thận trọng cho phụ nữ có thai.

- Piperacillin/tazobactam qua nhau thai. Piperacillin/tazobactam chỉ nên được sử dụng trong thời gian mang thai khi lợi ích của điều trị vượt trội nguy cơ đối với cả bệnh nhân lẫn thai nhi.
 - Khả năng sinh sản: Nghiên cứu khả năng sinh sản ở chuột cho thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và phối giống sau khi dùng tazobactam hoặc phối hợp piperacillin/tazobactam trong mang bầu.

7.2. Thời kỳ cho con bú: Piperacillin bài tiết ở nồng độ thấp vào sữa, nồng độ tazobactam trong sữa mẹ chưa được nghiên cứu. Không dùng cho phụ nữ đang cho con bú trừ khi lợi ích của điều trị vượt trội nguy cơ đối với cả bệnh nhân lẫn trẻ bú mẹ.

8. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy: Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:
9.1. Tương tác của thuốc:
 - Thuốc giãn cơ không phân cực: Piperacillin khi dùng đồng thời với vecuronium gây kéo dài tác động phong bế thần kinh cơ của vecuronium. Do cơ chế tác động tương tự, sự phong bế thần kinh bởi các thuốc giãn cơ loại không phân cực khác có thể kéo dài khi có sự hiện diện của piperacillin.
 - Thuốc chống đông đường uống: Khi sử dụng cùng lúc với heparin, thuốc chống đông đường uống hay các thuốc khác có ảnh hưởng đến hệ thống đông máu và/hoặc chức năng tiểu cầu, cần thực hiện thường xuyên hơn và theo dõi đều đặn các xét nghiệm đông máu thích hợp.
 - Methotrexat: Piperacillin có thể làm giảm bài tiết methotrexat; nên kiểm tra mức độ huyết thanh của methotrexat ở bệnh nhân để tránh độc tính.
 - Probenecid: Dùng đồng thời probenecid với piperacillin/tazobactam làm tăng thời gian bán thải và làm giảm sự thanh thải qua thận của cả piperacillin và tazobactam. Tuy nhiên nồng độ đỉnh trong huyết tương của mỗi thuốc không bị ảnh hưởng.
 - Aminoglycosid: Piperacillin sử dụng riêng lẻ hay với tazobactam không làm thay đổi đáng kể được động học của tobramycin ở các đối tượng có chức năng thận bình thường hay có sự suy giảm chức năng thận nhẹ hay trung bình. Dược động học của piperacillin, tazobactam, và chất chuyển hóa M1 cũng không bị thay đổi đáng kể khi dùng chung với tobramycin.
 - Sự bất hoạt của tobramycin và gentamicin bởi piperacillin đã được chứng minh ở những bệnh nhân suy thận nặng.
 - Vancomycin: Không có tương tác dược động nào được ghi nhận giữa piperacillin/tazobactam và vancomycin

- Ảnh hưởng trên các xét nghiệm: Các phương pháp không dùng enzym để đo glucose niệu có thể dẫn đến kết quả dương tính giả, như với các penicillin khác. Do đó, đo nồng độ glucose trong nước tiểu bằng enzyme là cần thiết trong liệu pháp piperacillin/ tazobactam.

- Một số phương pháp hóa học đo nồng độ protein niệu có thể dẫn đến kết quả dương tính giả. Phương pháp đo protein với que thử không bị ảnh hưởng.

- Phản ứng Coombs trực tiếp có thể dương tính.

- Đã có những ghi nhận về kết quả dương tính giả khi sử dụng xét nghiệm *Platelia Aspergillus* EIA của công ty Bio-Rad Laboratories ở những bệnh nhân được cho dùng piperacillin/tazobactam. Đã có những báo cáo về phản ứng chéo giữa polysaccharid của các loài không thuộc *Aspergillus* và polyfuranose với thuốc thử xét nghiệm *Platelia Aspergillus* EIA của Bio - Rad Laboratories.

- Vì thế kết quả xét nghiệm dương tính ở các bệnh nhân đang được điều trị với piperacillin/tazobactam cần được biện giải thận trọng và phải được khẳng định dựa trên các xét nghiệm chẩn đoán bổ sung khác.

9.2. Tương kỵ của thuốc:

- Không được trộn lẫn với các sản phẩm khác (ngoại trừ những loại đã được đề cập trong mục 6. **Lưu ý dùng và cách dùng**).

- Bất cứ khi nào piperacillin/tazobactam được sử dụng đồng thời với kháng sinh khác (như các aminoglycosid), các chất này phải được dùng riêng. Việc trộn piperacillin/tazobactam với aminoglycosid *in vitro* có thể dẫn đến việc bất hoạt aminoglycosid.

- Không được trộn lẫn piperacillin/tazobactam với các thuốc khác trong cùng ống tiêm hoặc cùng chai dịch truyền vì chưa xác định được sự tương thích.

- Do sự bất ổn định về hóa học, không trộn lẫn piperacillin/tazobactam với các dung dịch chứa natri bicarbonat.

- Dung dịch lactated ringer không tương thích với piperacillin/tazobactam.

- Không đưa piperacillin/tazobactam vào các chế phẩm máu hoặc albumin thủy phân.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

- Phản ứng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy (xảy ra 1/10 bệnh nhân).

- Trong số các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất viêm đại tràng giả mạc và hoại tử thượng bì nhiễm độc xảy ra ở 1 - 10/10.000 bệnh nhân). Tần số cho giảm toàn thể huyết cầu, sốc phản vệ và hội chứng Stevens - Johnson không thể ước tính được từ dữ liệu hiện có.

- Các tác dụng không mong muốn dưới đây được liệt kê theo hệ thống cơ quan và thuật ngữ MedDRA. Trong mỗi nhóm tần số, tác dụng không mong muốn được trình bày theo tỷ lệ tính nghiêm trọng giảm dần.

+ Quy ước tần suất xuất hiện: Rất thường gặp $\geq 1/10$, thường gặp $\geq 1/100$ đến $< 1/10$, ít gặp $\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$, hiếm gặp $\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$, rất hiếm gặp $< 1/10.000$ và chưa rõ (ít gặp thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

- + Nhiễm khuẩn, nhiễm ký sinh trùng:
 - ++ Thường gặp: Bệnh nấm *Candida**.
 - ++ Hiếm gặp: Viêm đại tràng giả mạc.
- + Rối loạn máu và bạch huyết:
 - ++ Thường gặp: Giảm tiểu cầu, thiếu máu*
 - ++ Ít gặp: giảm bạch cầu.
 - ++ Hiếm gặp: Chứng mất bạch cầu hạt.
 - ++ Chưa rõ: Giảm toàn thể huyết cầu*, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu tan huyết*, chứng tăng tiểu cầu*, chứng tăng bạch cầu ưa eosin*.
- + Rối loạn hệ miễn dịch:
 - ++ Chưa rõ: sốc phản vệ*, sốc quá mẫn*, phản ứng dạng phản vệ*, phản ứng phản vệ*, quá mẫn cảm*.
- + Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:
 - ++ Ít gặp: hạ kali máu.
- + Rối loạn tâm thần:
 - ++ Thường gặp: mất ngủ.
- + Rối loạn hệ thần kinh:
 - ++ Thường gặp: đau đầu.
- + Rối loạn mạch máu:
 - ++ Ít gặp: hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối, đờ bưng.
- + Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:
 - ++ Hiếm gặp: chảy máu cam.
 - ++ Chưa rõ: viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin.
- + Rối loạn tiêu hóa:
 - ++ Rất thường gặp: bệnh tiêu chảy.
 - ++ Thường gặp: đau bụng, nôn mửa, táo bón, buồn nôn, khó tiêu.
 - ++ Hiếm gặp: viêm miệng.
- + Rối loạn gan mật:
 - ++ Chưa rõ: Viêm gan*, vàng da.
- + Rối loạn mô da và mô dưới da:
 - ++ Thường gặp: phát ban, ngứa.
 - ++ Ít gặp: Hồng ban đa dạng*, nổi mề đay, phát ban dạng dát-sẩn*.
 - ++ Hiếm gặp: hoại tử thượng bì nhiễm độc*.
 - ++ Chưa rõ: Hội chứng Stevens-Johnson*, viêm da tróc vảy, phản ứng thuốc với chứng tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)*, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)*, viêm da bọng nước, ban xuất huyết.
- + Rối loạn cơ xương và mô liên kết:
 - ++ Ít gặp: đau khớp, đau cơ.
- + Rối loạn thận và tiết niệu:
 - ++ Chưa rõ: suy thận, viêm thận kẽ*.
- + Rối loạn toàn thân và tình trạng vùng sử dụng:
 - ++ Thường gặp: sốt, phản ứng tại vị trí tiêm.
 - ++ Ít gặp: ớn lạnh.
- + Dạng điều tra:
 - ++ Thường gặp: Tăng alanin aminotransferase, tăng aspartat aminotransferase, tổng lượng protein giảm, giảm lượng albumin máu, xét nghiệm Coombs dương tính, tăng creatinin máu, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng urê máu, thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa kéo dài.
 - ++ Ít gặp: giảm đường huyết, tăng bilirubin máu, thời gian prothrombin kéo dài.
 - ++ Chưa rõ: thời gian chảy máu kéo dài, men gan gamma-glutamyltransferase tăng cao.
- + Liệu pháp piperacillin có liên quan đến tăng tỷ lệ sốt và phát ban ở bệnh nhân xơ hóa nang.
- *ADR được xác định trong quá trình thuốc lưu hành trên thị trường.

11. Quá liều và cách xử trí:

11.1. **Quá liều:** Đã có báo cáo hậu mại về quá liều của piperacillin/tazobactam. Các triệu chứng chủ yếu gồm buồn nôn, nôn, và tiêu chảy cũng đã được báo cáo với liều khuyến cáo thông thường. Bệnh nhân có thể bị kích thích thần kinh cơ hoặc co giật nếu tiêm tĩnh mạch với liều cao hơn liều khuyến cáo (đặc biệt khi có suy thận).

11.2. Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:

- Trong trường hợp dùng quá liều, nên ngưng dùng thuốc piperacillin/tazobactam. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị nên được hỗ trợ và triệu chứng theo biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân.

- Nồng độ cao trong huyết thanh của piperacillin hoặc tazobactam có thể được giảm bằng thẩm tách máu.

12. Thông tin về dược lý, lâm sàng:

12.1. Đặc tính dược lực học:

- Nhóm dược lý: Kháng sinh penicilin phổ rộng, ức chế beta-lactamase.

- Mã ATC: J01C R05

- Dược lý và cơ chế tác dụng:

- + Piperacillin là một kháng sinh họ penicillin bán tổng hợp có phổ rộng tác dụng bằng cách ức chế sự tổng hợp thành và vách tế bào.
- + Tazobactam là một beta-lactam có cấu trúc liên quan đến penicillin, là một chất ức chế mạnh đối với nhiều beta-lactamase thường gây kháng penicillin và cephalosporin nhưng nó không ức chế enzyme AmpC hoặc metallo beta-lactamase. Tazobactam mở rộng phổ kháng khuẩn của piperacillin bao gồm các chủng vi khuẩn tạo beta-lactamase có khả năng đề kháng với piperacillin đơn độc.
- + Quan hệ giữa dược lực học và dược động học: Thời gian duy trì nồng độ thuốc tự do trong máu trên nồng độ ức chế tối thiểu ($T > MIC$) được xem là yếu tố xác định dược lực chủ yếu của piperacillin.
- + Cơ chế kháng thuốc: Có hai cơ chế chính đề kháng piperacillin/tazobactam là:
 - ++ Khử hoạt tính của thành phần piperacillin bằng các beta-lactamase không bị ức chế bởi tazobactam: beta-lactamase trong lớp phân tử B, C & D. Ngoài ra, tazobactam không cung cấp sự bảo vệ chống lại các beta-lactamase phổ rộng (EBLs) trong các nhóm enzyme lớp phân tử A & D.
 - ++ Sự thay đổi các protein gắn với penicillin (PBPs), dẫn đến làm giảm ái lực của piperacillin với phân tử đích trong vi khuẩn.

- Ngoài ra, sự biến đổi trong tính thấm màng vi khuẩn, cũng như biểu hiện của các bơm đẩy thuốc ra ngoài, có thể gây ra hoặc góp phần vào sự đề kháng của vi khuẩn đối với piperacillin/tazobactam, đặc biệt vi khuẩn Gram âm.

- Các vi sinh vật nhạy cảm: Tỷ lệ đề kháng có thể thay đổi theo vùng địa lý và theo thời gian đối với các chủng vi khuẩn chọn lọc và nên có thông tin về sự đề kháng tại địa phương, đặc biệt là các nhiễm trùng nặng. Khi cần, nên tham khảo ý kiến chuyên gia nếu tỷ lệ đề kháng tại địa phương đối với việc dùng thuốc trên ít nhất một số bệnh lý nhiễm khuẩn vẫn chưa rõ ràng.

+ Các loại vi khuẩn nhạy cảm:

++ Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, nhạy cảm với methicillin⁽¹⁾, *Staphylococcus spp.*, coagulase âm tính, nhạy cảm với methicillin, *Streptococcus pyogenes*, liên cầu khuẩn nhóm B.

++ Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Citrobacter koseri*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*.

++ Vi khuẩn Gram dương kỵ khí: *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

++ Vi khuẩn Gram âm kỵ khí: Nhóm *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*

+ Các chủng vi khuẩn có khả năng kháng thuốc:

- ++ Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecium*^{(1),(2)}, *Streptococcus pneumoniae*, nhóm *Streptococcus viridans*.

++ Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Acinetobacter baumannii*⁽¹⁾, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*

+ Các chủng vi khuẩn đề kháng thuốc:

- ++ Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Corynebacterium jeikeium*.
- ++ Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Legionella spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*^{(2),(1)}.

+ Các loại vi khuẩn khác: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

(1) Loại thể hiện độ nhạy cảm trung gian tự nhiên.

(2) Các loài có tỷ lệ kháng thuốc cao (trên 50%) đã được quan sát thấy ở một hoặc nhiều vùng / quốc gia / khu vực trong EU.

(3) Tất cả các tụ cầu kháng methicillin đều đề kháng với piperacillin / tazobactam.

12.2. Đặc tính dược động học:

- Hấp thu: Nồng độ piperacillin/tazobactam đạt đỉnh sau khi dùng 4 g/ 0,5 g qua đường truyền tĩnh mạch trong 30 phút tương ứng là 298 µg/ml và 34 µg/ml.

- Phân bố:

+ Cả Piperacillin và tazobactam đều liên kết với protein huyết tương khoảng 30%. Sự gắn kết protein của piperacillin hoặc tazobactam không bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của các hợp chất khác. Sự gắn kết protein của chất chuyển hóa tazobactam là không đáng kể.

+ Piperacillin/tazobactam được phân bố rộng rãi trong mô và dịch cơ thể bao gồm niêm mạc ruột, tủy mắt, phổi, mật và xương. Nồng độ trung bình trong mô xấp xỉ 50 - 100% so với nồng độ đạt được trong huyết tương. Phân bố vào dịch não tủy thấp ở những người không bị viêm màng não, cũng như những người không kháng thuốc.

- Chuyển hóa: Piperacillin chuyển hóa thành dạng desethyl. Tazobactam chuyển hóa thành dạng đơn giản không có hoạt tính kháng sinh.

- Thải trừ:

+ Piperacillin và tazobactam được thải trừ qua thận thông qua lọc cầu thận và bài tiết ống thận.

+ Piperacillin được bài tiết nhanh chóng dưới dạng không thay đổi với 68% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu. Tazobactam và chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu do bài tiết qua thận, với 80% liều dùng được tìm thấy dưới dạng không đổi và phần còn lại là chất chuyển hóa đơn. Piperacillin, tazobactam và desetyl piperacillin cũng được bài tiết vào mật.

+ Sau khi dùng liều đơn hoặc đa liều piperacillin/tazobactam cho người khỏe mạnh, thời gian bán thải của piperacillin và tazobactam trong huyết tương dao động từ 0,7 - 1,2 giờ và không bị ảnh hưởng bởi liều dùng hoặc thời gian truyền. Thời gian bán thải của piperacillin và tazobactam tăng khi độ thanh thải thận giảm.

+ Dược động học của piperacillin không bị thay đổi đáng kể do tazobactam. Piperacillin làm giảm nhẹ độ thanh thải của tazobactam.

13. **Quy cách đóng gói:** Hộp 1 lọ bột pha tiêm. Hộp 10 lọ bột pha tiêm.

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

14.1. Điều kiện bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

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

Hạn dùng sau khi pha chế: Dung dịch sau khi pha có thể ổn định trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng và 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh (2 - 8°C).

14.3. Tiêu chuẩn chất lượng: CP

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CP DƯỢC - TTBYT BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)
498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, Tỉnh Bình Định, Việt Nam
ĐT: 0256.3846500 - 3846040 • Fax: 0256.3846846