

**UNASYN*****Rx****CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:****Thuốc bán theo đơn.****Thuốc này chỉ dùng 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.****Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.****Không dùng quá liều đã được chỉ định.****Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.****Để xa tầm tay trẻ em.****1. TÊN THUỐC****UNASYN****2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG**

Sultamicillin dạng viên nén bao phim chứa muối tosylate tương đương 375 mg sultamicillin là tiền chất chung của sulbactam và ampicillin tạo ra lượng tương đương với 147 mg sulbactam và 220 mg ampicillin.

3. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG**4.1 Chỉ định điều trị**

Chỉ định sử dụng sultamicillin trong những trường hợp nhiễm vi khuẩn nhạy với thuốc. Chỉ định điển hình là nhiễm khuẩn đường hô hấp trên gồm viêm xoang, viêm tai giữa và viêm nắp thanh quản, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới gồm viêm phổi do vi khuẩn và bronchitis; nhiễm khuẩn đường tiểu và viêm đài bể thận, nhiễm khuẩn da, mô mềm và nhiễm lậu cầu. Sultamicillin có thể được chỉ định ở bệnh nhân cần điều trị sulbactam/ ampicillin sau khi điều trị ban đầu bằng sulbactam/ ampicillin tiêm bắp/ tiêm tĩnh mạch.

4.2 Liều lượng và cách dùng

Liều đề nghị đối với sultamicillin ở người lớn (gồm cả bệnh nhân cao tuổi) là 375-750 mg, uống hai lần mỗi ngày. Ở cả người lớn và trẻ em, điều trị thường tiếp tục đến 48 giờ sau khi sốt và các dấu hiệu bất thường khác biến mất. Thông thường điều trị trong 5-14 ngày nhưng có thể kéo dài nếu cần thiết.

Trong điều trị bệnh lậu chưa biến chứng, có thể dùng sultamicillin một liều uống 2,25 gram (sáu viên 375 mg). Dùng đồng thời với probenecid 1 gram để duy trì nồng độ cao của sulbactam và ampicillin trong huyết thanh.

Các trường hợp bệnh lậu có tổn thương nghi ngờ giang mai nên được kiểm tra bằng kính hiển vi nền đen trước khi dùng sultamicillin và làm các xét nghiệm huyết thanh hàng tháng trong ít nhất 4 tháng.

Nên điều trị ít nhất 10 ngày đối với bất kỳ nhiễm khuẩn nào do liên cầu tan máu để phòng ngừa thấp tim hoặc viêm cầu thận sau nhiễm liên cầu.

Sử dụng ở trẻ em và trẻ nhỏ

Liều dùng của sultamicillin đối với hầu hết các nhiễm khuẩn ở trẻ em cân nặng dưới 30 kg là 25-50 mg/kg/ngày, uống, chia làm 2 lần, tùy thuộc mức độ nặng của nhiễm khuẩn và cân nhắc của thầy thuốc. Trẻ nặng từ 30 kg trở lên có thể dùng liều thông thường của người lớn.

Bệnh nhân suy thận

Bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinine ≤ 30 ml/phút), động học của sự thải trừ của sulbactam và ampicillin cùng bị ảnh hưởng như nhau. Do đó, tỷ lệ nồng độ của hai thuốc trong huyết tương không thay đổi. Nên giảm số lần tiêm sultamicillin ở những bệnh nhân này, giống như khi sử dụng ampicillin.

4.3 Chống chỉ định

Thuốc chống chỉ định ở những người có tiền sử dị ứng với mọi kháng sinh penicillin.

4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Phản ứng quá mẫn (phản vệ) trầm trọng, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với penicillin gồm cả sultamicillin. Các phản ứng này thường xảy ra ở người có tiền sử dị ứng với penicillin và/hoặc quá mẫn cảm với nhiều dị nguyên. Đã có những báo cáo về những người có tiền sử dị ứng với penicillin có thể bị phản ứng nghiêm trọng khi dùng cephalosporin. Trước khi dùng penicillin phải hỏi kỹ tiền sử dị ứng trước đó, đặc biệt là dị ứng với penicillin, cephalosporin, và với các dị nguyên khác. Khi điều trị nếu có phản ứng dị ứng, phải ngừng thuốc ngay và có biện pháp điều trị thích hợp.

Nếu gặp phản ứng phản vệ nặng, cần cấp cứu ngay với adrenalin.

Có thể cần cho thở oxy, tiêm tĩnh mạch steroide, làm thông đường thở kể cả việc đặt nội khí quản.

Như với mọi kháng sinh khác, cần theo dõi liên tục các dấu hiệu của tình trạng tăng sinh của các vi sinh vật không nhạy với thuốc, kể cả nấm. Nếu có dấu hiệu bội nhiễm phải ngừng thuốc ngay và/hoặc có biện pháp điều trị thích hợp.

Tiêu chảy do *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* associated diarrhea – CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng đối với hầu hết các chất kháng khuẩn, bao gồm sultamicillin, và độ nghiêm trọng có thể từ tiêu chảy nhẹ đến viêm ruột kết dẫn đến tử vong. Điều trị bằng các chất kháng khuẩn sẽ làm thay đổi quần thể vi sinh tự nhiên của ruột dẫn tới sự phát triển quá mức của *C. difficile*.

Clostridium 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 nhiễm khuẩn này có thể khó chữa khi dùng 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 xuất hiện tiêu chảy sau khi dùng các chất kháng khuẩn. Cần ghi bệnh án cẩn thận vì đã có báo cáo CDAD xảy ra sau điều trị bằng kháng sinh tới hơn 2 tháng.

Vì tăng bạch cầu đơn nhân là do nguồn gốc virus, không nên dùng ampicillin. Có một tỉ lệ cao các bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân bị phát ban.

Nên kiểm tra định kỳ xem có suy giảm chức năng các hệ cơ quan khi điều trị kéo dài, trong đó gồm chức năng thận, gan và hệ tạo máu.

Đường đào thải chính của sulbactam và ampicillin sau khi uống là qua nước tiểu. Do chức năng thận chưa được phát triển đầy đủ ở trẻ sơ sinh nên khi sử dụng sultamicillin ở trẻ sơ sinh cần xem xét đến điều này.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng khác của tương tác

Allopurinol: Dùng allopurinol chung với ampicillin có thể gây tăng tỉ lệ phát ban ở bệnh nhân dùng cả 2 thuốc so với nhóm bệnh nhân chỉ dùng ampicillin.

Thuốc chống đông: Penicillin tiêm có thể gây thay đổi kết dính tiểu cầu, thay đổi các test đông máu. Những tác dụng này có thể làm tăng tác dụng chống đông.

Thuốc kìm khuẩn (chloramphenicol, erythromycin, các sulfonamid và tetracyclin): Thuốc kìm khuẩn có thể tác động lên khả năng diệt khuẩn của penicillin, tốt nhất là nên tránh dùng chung.

Uống thuốc ngừa thai chứa estrogen: Đã có những báo cáo về sự giảm hiệu quả ngừa thai ở phụ nữ dùng ampicillin gây vỡ kế hoạch. Dù sự liên quan ít nhưng nên cho phụ nữ dùng ampicillin sử dụng thêm các phương tiện tránh thai khác kèm hay thay thế.

Methotrexate: Dùng chung với ampicillin gây ra giảm thanh thải và tăng độc tính của methotrexat. Nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận.

Liều leucovorin có thể phải tăng lên và kéo dài thời gian sử dụng.

Probenecid: Probenecid làm giảm đào thải ampicillin và sulbactam qua ống thận khi dùng chung; tác dụng này gây tăng và kéo dài nồng độ kháng sinh trong huyết thanh, kéo dài thời gian bán thải và tăng nguy cơ nhiễm độc.

Tương Tác trong labo: Glucose niệu dương tính giả có thể xảy ra khi phân tích nước tiểu bằng thuốc thử Benedict, Fehling và Clinitest™. Sau khi cho phụ nữ

có thai dùng ampicillin, nhận thấy có giảm nhất thời nồng độ estriol liên hợp, estriol glucuronid, estrone và estradiol liên hợp. Tác dụng này có thể xảy ra với sulbactam natri/ampicillin natri tiêm bắp/tiêm tĩnh mạch.

4.6 Có thai và cho con bú

Sử dụng khi có thai

Nghiên cứu về sự sinh sản trên động vật thí nghiệm không cho thấy sulbactam và ampicillin có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản và tác hại cho thai. Sulbactam qua được nhau thai. Tính an toàn trong thời kỳ mang thai và cho con bú chưa được xác định.

Sử dụng khi cho con bú

Nên thận trọng khi dùng sultamicillin cho phụ nữ đang cho con bú. Nồng độ ampicillin và sulbactam bài tiết trong sữa thấp. Điều này nên cân nhắc do trẻ sơ sinh có thể bị tiếp xúc thuốc, đặc biệt khi chức năng thận chưa được phát triển đầy đủ ở trẻ sơ sinh.

4.7 Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy

Chưa được biết.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Sultamicillin nói chung dung nạp tốt. Phần lớn các tác dụng phụ quan sát được nhẹ hoặc trung bình và thường dung nạp với điều trị tiếp.

Toàn thân: phản ứng dị ứng, sốc phản vệ và phản ứng dạng phản vệ.

Thần kinh trung ương và ngoại biên: chóng mặt

Tiêu hoá: Tác dụng phụ hay gặp nhất là ỉa chảy/ phân lỏng. Buồn nôn, nôn, khó chịu vùng thượng vị, ỉa phân đen và đau bụng/ co thắt cũng đã gặp. Như các kháng sinh thuộc lớp ampicillin, viêm tiểu-dại tràng và viêm đại tràng giả mạc có thể xảy ra nhưng hiếm.

Hô hấp: khó thở

Da/ các cấu trúc của da: nổi mẩn và ngứa ít khi gặp, đi cùng với phù mạch, viêm da và mề đay.

Các tác dụng phụ khác: ngủ gà/ lơ mơ, mệt mỏi/ khó chịu và đau đầu hiếm gặp.

Các phản ứng có hại liên quan với sử dụng ampicillin đơn thuần có thể thấy với sultamicillin.

Các phản ứng có hại liên quan với sử dụng ampicillin và/ hoặc sulbactam/ ampicillin tiêm bắp/ tiêm tĩnh mạch gồm:

Thần kinh trung ương và ngoại biên: hiếm báo cáo về co giật

Tiêu hoá: chứng lưỡi tóc đen, viêm lưỡi, viêm niêm mạc miệng.

Hệ tạo máu và bạch huyết: thiếu máu, thiếu máu huyết tán, giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa a-xít, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, bất thường tập kết tiểu cầu.

Gan/ mật: tăng các transaminase như ALT (SGPT) và AST (SGOT) thoáng qua, tăng bilirubin huyết, bất thường chức năng gan và vàng da ứ mật.

Da/ các cấu trúc của da: hiếm báo cáo về viêm da tróc vảy, tiêu hoại tử biểu bì nhiễm độc, ban đỏ đa hình và hội chứng Stevens-Johnson.

Tiết niệu: hiếm báo cáo về viêm thận kẽ

4.9 Quá liều

Có ít thông tin về ngộ độc cấp ampicillin natri tiêm tĩnh mạch và sulbactam natri ở người. Quá liều thuốc có thể có những biểu hiện chủ yếu như những tác dụng ngoại ý đã báo cáo. Nên xem xét vì nồng độ cao betalactam trong dịch não tủy có thể gây các tác hại trên thần kinh, gồm cả động kinh. Vì ampicillin và sulbactam có thể được thẩm phân qua máu, phương pháp này có thể giúp tăng thải thuốc ra khỏi cơ thể nếu quá liều xảy ra ở bệnh nhân suy thận.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC :

5.1 Đặc tính dược lực học

Các nghiên cứu sinh hóa với các hệ vi khuẩn tự do không tế bào (cell-free bacterial systems) đã chứng minh sulbactam ức chế không hồi phục những beta-lactamase quan trọng nhất làm cho vi khuẩn kháng penicillin. Trong khi hoạt tính kháng khuẩn của Sulbactam chủ yếu giới hạn đối với *Neisseriaceae* thì những nghiên cứu vi sinh học trên các dòng vi khuẩn kháng thuốc đã xác nhận sulbactam natri có khả năng

bảo vệ penicillin và cephalosporin không bị vi khuẩn phá hủy, do đó sulbactam có tác dụng hiệp đồng rõ rệt với penicillin và cephalosporin. Do sulbactam cũng gắn với một số protein gắn kết penicillin, cho nên đối với một số dòng vi khuẩn nhạy cảm, sử dụng kết hợp sulbactam-ampicillin sẽ có hiệu quả hơn là chỉ dùng một loại beta-lactam.

Thành phần diệt khuẩn của sự kết hợp là ở chỗ ampicillin (cũng như benzyl-penicillin) tác động chống vi khuẩn nhạy cảm trong giai đoạn nhân lên rất mạnh, nhờ ức chế được sự sinh tổng hợp của mucopeptid ở vách tế bào vi khuẩn.

Sultamicillin có hiệu quả kháng khuẩn rộng đối với cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm, gồm *Staphylococcus aureus* và *S. epidermidis* (cả những vi khuẩn kháng với penicillin và một số vi khuẩn kháng với methicillin), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* và các chủng *Streptococcus* khác, *Haemophilus influenzae* và *parainfluenzae* (cả hai dòng vi khuẩn sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase),); *Moraxella catarrhalis*, vi khuẩn kỵ khí gồm cả *Bacteroides fragilis* và những vi khuẩn cùng họ, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* (gồm cả hai loại indole+ và indole-), *Morganella morganii*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Neisseria meningitidis* và *Neisseria gonorrhoeae*.

5.2 Đặc tính dược động học

Ở người, sau khi dùng đường uống, sultamicillin bị thủy phân trong khi hấp thu tạo thành sulbactam và ampicillin theo tỷ lệ về phân tử gam 1:1 trong hệ tuần hoàn. Khả dụng sinh học của một liều uống là 80% liều sulbactam và ampicillin tương đương dùng đường tĩnh mạch. Dùng thuốc sau ăn không ảnh hưởng đến khả dụng sinh học toàn thân của sultamicillin. Nồng độ cao nhất trong huyết thanh của ampicillin sau khi dùng sultamicillin xấp xỉ 2 lần nồng độ ampicillin uống với liều tương đương. Thời gian bán thải ở người tình nguyện khỏe mạnh của sulbactam và ampicillin tương ứng là 0,75 và 1 giờ với 50-75% mỗi thuốc được bài tiết nguyên vẹn qua nước tiểu. Thời gian bán thải tăng lên ở người già và ở bệnh nhân suy chức năng thận. Probenecid làm giảm bài tiết cả ampicillin và sulbactam ở ống thận. Sử dụng đồng thời probenecid với sultamicillin làm tăng và duy trì nồng độ trong máu của ampicillin và sulbactam. (Xem phần 4.5- Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Khả năng gây ung thư, Khả năng gây đột biến, Ảnh hưởng đến sinh sản: Chưa có các nghiên cứu dài hạn trên động vật để đánh giá khả năng gây ung thư hay đột biến gen.

6. ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Các tá dược

Lactose khan, bột ngô khô, bột natri glycolate, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, polyethylene glycol 6000, hydroxypropylmethyl cellulose, titanium dioxide, talc

6.2 Tương kỵ

Chưa được biết

6.3 Thời hạn sử dụng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Bảo quản

Bảo quản ở nơi khô và mát.

6.5 Đóng gói

Hộp 2 vỉ x 4 viên nén bao phim.

Tiêu chuẩn thuốc thành phẩm : Theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất

Nhà sản xuất: Haupt Pharma Latina S.r.l

Borgo S. Michele S.S 156 Km 47, 600 - 04100 Latina (LT) - Italy

* Thương hiệu