

Hướng dẫn sử dụng thuốc

MEROPENEM KABI

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc:

Đề xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Meropenem Kabi 500 mg

Thành phần hoạt chất: meropenem trihydrat 570 mg tương đương với 500 mg meropenem khan.

Thành phần tá dược: Natri carbonat khan.

Meropenem Kabi 1g

Thành phần hoạt chất: meropenem trihydrat 1140 mg tương đương với 1g meropenem khan.

Thành phần tá dược: Natri carbonat khan.

DẠNG BAO CHẾ

Bột pha dung dịch tiêm hoặc tiêm truyền.

Bột màu trắng hoặc vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Meropenem Kabi được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn sau cho người lớn và trẻ em trên 3 tháng tuổi (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược lý học):

- Viêm phổi nặng, bao gồm cả viêm phổi bệnh viện và viêm phổi do sử dụng máy thở
- Nhiễm khuẩn phế quản – phổi trong bệnh xơ nang
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng
- Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng
- Nhiễm khuẩn trong và sau khi sinh
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng
- Viêm màng não cấp do vi khuẩn

Điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có liên quan hoặc nghi ngờ có liên quan với bất kỳ dạng nhiễm khuẩn nào ở trên.

Meropenem Kabi có thể được dùng điều trị cho bệnh nhân giảm bạch cầu có sốt nghi ngờ do nhiễm khuẩn.

Cần chú ý xem xét, tuân thủ các văn bản hướng dẫn chính thống về liệu thuốc kháng sinh.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Bảng 1 và 2 dưới đây là liều khuyến cáo chung.

Liều dùng và thời gian sử dụng meropenem cần phải tính đến dạng nhiễm khuẩn cần điều trị, bao gồm cả mức độ nặng nhẹ của bệnh và đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Để điều trị một số loại nhiễm khuẩn như nhiễm khuẩn do các chủng kém nhạy cảm (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) hoặc các loại nhiễm khuẩn nặng, có thể dùng liều lên tới 2 g x 3 lần/ngày cho người lớn và trẻ vị thành niên, và liều lên tới 40 mg/kg/lần x 3 lần/ngày cho trẻ em.

Cần xem xét thêm về liều dùng khi điều trị cho bệnh nhân suy thận (xem thêm phía dưới).

Bảng 1	
Người lớn và trẻ vị thành niên	
Bệnh nhiễm khuẩn	Liều dùng mỗi 8 giờ
Viêm phổi nặng bao gồm viêm phổi bệnh viện và viêm phổi do sử dụng máy thở	500 mg hoặc 1 g
Nhiễm khuẩn phế quản – phổi trong bệnh xơ nang	2 g
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng	500 mg hoặc 1g
Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng	500 mg hoặc 1g
Nhiễm khuẩn trong và sau khi sinh	500 mg hoặc 1g
Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng	500 mg hoặc 1g
Viêm màng não cấp do vi khuẩn	2 g
Dùng cho bệnh nhân giảm bạch cầu có sốt	1 g

Meropenem thường được truyền tĩnh mạch trong khoảng 15 đến 30 phút (xem Tương kỵ của thuốc, Hạn dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Ngoài ra, có thể tiêm bolus tĩnh mạch trong khoảng 5 phút với liều lên tới 1 g. Dữ liệu về độ an toàn cho việc dùng liều 2g tiêm bolus tĩnh mạch ở người lớn còn hạn chế.

Bệnh nhân suy thận

Cần phải điều chỉnh liều cho người lớn và trẻ vị thành niên khi hệ số thanh thải creatinin dưới 51 ml/phút như trong bảng dưới đây. Dữ liệu hỗ trợ cho việc dùng liều điều chỉnh này cho 1 đơn vị liều 2 g còn bị hạn chế.

Hệ số thanh thải Creatinin (ml/phút)	Liều (trên cơ sở "đơn vị" liều là 500 mg hoặc 1 g hoặc 2 g, xem bảng 1 ở trên)	Tần số
26 – 50	Một đơn vị liều	Mỗi 12 giờ
10 – 25	Nửa đơn vị liều	Mỗi 12 giờ
< 10	Nửa đơn vị liều	Mỗi 24 giờ

Meropenem bị loại trừ khi thẩm phân và lọc máu nên cần phải cho dùng 1 liều sau khi hoàn thành lọc máu.

Không có liều khuyến cáo cho bệnh nhân thẩm phân phúc mạc.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi có chức năng thận bình thường hoặc hệ số thanh thải creatinin khoảng trên 50 ml/phút.

Trẻ em

Trẻ dưới 3 tháng tuổi

Chưa có tài liệu về độ an toàn và hiệu quả khi dùng meropenem cho trẻ dưới 3 tháng tuổi, cũng như chưa xác định được liều dùng tối ưu. Tuy nhiên, một vài dữ liệu được tổng hợp cho rằng có thể dùng liều 20 mg/kg mỗi 8 giờ cho trẻ dưới 3 tháng (xem Đặc tính dược động học).

Trẻ từ 3 tháng đến 11 tuổi và thể trọng tới 50 kg

Liều khuyến cáo được đưa ra trong bảng 3 dưới đây:

Bảng 3	
Bệnh nhiễm khuẩn	Liều dùng mỗi 8 giờ
Viêm phổi nặng bao gồm viêm phổi bệnh viện và viêm phổi do sử dụng máy thở	10 hoặc 20 mg/kg
Nhiễm khuẩn phế quản – phổi trong bệnh xơ nang	40 mg/kg
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng	10 hoặc 20 mg/kg
Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng	10 hoặc 20 mg/kg
Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng	10 hoặc 20 mg/kg
Viêm màng não cấp do vi khuẩn	40 mg/kg
Dùng cho bệnh nhân giảm bạch cầu có sốt	20 mg/kg

Trẻ em trên 50 kg, trẻ trọng

Dùng liều như người lớn.

Chưa có tài liệu về dùng thuốc cho trẻ em bị suy thận.

Đường dùng

Meropenem thường được dùng đường truyền tĩnh mạch trong khoảng 15-30 phút (xem Tương kỵ của thuốc, Hạn dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Ngoài ra, có thể dùng liều meropenem tới 20 mg/kg tiêm bolus tĩnh mạch trong khoảng 5 phút. Tài liệu về độ an toàn của việc dùng liều 40 mg/kg tiêm bolus tĩnh mạch cho trẻ em còn hạn chế.

Cách dùng

Tiêm:

Để sử dụng theo đường tiêm bolus tĩnh mạch, cần pha meropenem với nước cất pha tiêm vô khuẩn đến nồng độ cuối cùng là 50 mg/ml.

Tiêm truyền

Để truyền tĩnh mạch có thể hòa trực tiếp meropenem trong chai/ lọ với dung dịch tiêm truyền NaCl 0.9% hoặc dung dịch tiêm truyền glucose 5% đến nồng độ cuối cùng là 1-20 mg/ml.

Mỗi chai/lọ chỉ dùng 1 lần.

Nên áp dụng kỹ thuật vô trùng chuẩn để pha thuốc và sử dụng thuốc.

Cần lắc dung dịch trước khi dùng.

Phân thuốc không sử dụng hoặc nguyên liệu thừa cần phải được xử lý theo quy định của nước sở tại.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

Mẫn cảm với bất cứ một kháng sinh họ carbapenem nào khác.

Mẫn cảm nặng (ví dụ như phản ứng phản vệ, phản ứng da nặng) với bất cứ loại kháng sinh betalactam nào khác (ví dụ như penicillin hay cephalosporin).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Khi lựa chọn meropenem điều trị cho từng bệnh nhân cần tính đến việc có cần thiết phải dùng 1 kháng sinh carbapenem hay không, dựa trên các yếu tố như: mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn, mức độ kháng các kháng sinh phù hợp khác và nguy cơ vi khuẩn kháng carbapenem chọn lọc.

Đề kháng của *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter* spp.

Tính đề kháng của *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter* spp. với kháng sinh penem thay đổi tùy từng vùng ở châu Âu. Các bác sỹ cần cân nhắc về tính đề kháng ở địa phương của những chủng vi khuẩn này đối với các kháng sinh penem.

Phản ứng quá mẫn

Nguy cơ phản ứng quá mẫn tăng lên khi dùng thuốc ngay và áp dụng các biện pháp phù hợp. Phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da (SCAR) như: hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân (DRESS), hồng ban đa dạng (EM) và hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng meropenem (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý cho các phản ứng bất lợi này, cần dùng thuốc ngay và xem xét điều trị thay thế.

Viêm đại tràng do kháng sinh

Đã ghi nhận có viêm đại tràng và viêm đại tràng giả mạc do kháng sinh với hầu hết các kháng sinh, bao gồm cả meropenem, và có thể ở các mức độ từ nhẹ tới nguy hiểm đến tính mạng.

Vì vậy, việc chẩn đoán bệnh này ở bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng meropenem là rất quan trọng (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). Cần dừng meropenem và sử dụng các thuốc điều trị đặc hiệu với *Clostridium difficile*. Không được dùng các thuốc ức chế nhu động ruột.

Đồng kinh

Đã có báo cáo tuy hiếm về hiện tượng đồng kinh trong thời gian điều trị bằng carbapenem, bao gồm cả meropenem (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Theo dõi chức năng gan

Nên theo dõi chặt chẽ chức năng gan trong quá trình điều trị bằng meropenem do có nguy cơ nhiễm độc gan (rối loạn chức năng gan với ứ mật và ỉa giải thể báo) (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Dùng cho bệnh nhân mắc bệnh gan: bệnh nhân đã bị bệnh gan từ trước, cần được theo dõi chức năng gan chặt chẽ trong quá trình điều trị bằng meropenem. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này (xem phần Liều dùng, cách dùng).

Thử nghiệm chéo globulin trực tiếp (nghiêm pháp Coombs)

Trong quá trình điều trị bằng meropenem, có thể xuất hiện dương tính với nghiệm pháp Coombs trực tiếp hoặc gián tiếp.

Sử dụng đồng thời với acid valproic/natri valproat/valpromid

Không nên dùng đồng thời meropenem và acid valproic/natri valproat/valpromid (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Meropenem Kabi có chứa natri

Meropenem Kabi 500 mg: chứa xấp xỉ 2,0 mEq (hoặc 45,13 mg) natri trong mỗi liều 500 mg, cần cân nhắc sử dụng ở những bệnh nhân có chế độ ăn hạn chế natri.

Meropenem Kabi 1 g: chứa xấp xỉ 4,0 mEq (hoặc 90,25 mg) natri trong mỗi liều 1 g, cần cân nhắc sử dụng ở những bệnh nhân có chế độ ăn hạn chế natri.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có hoặc có rất ít tài liệu về việc dùng meropenem cho phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật không thấy có tác dụng có hại trực tiếp hay gián tiếp đến sự phát triển của bào thai.

Để phòng ngừa, nên tránh dùng meropenem cho phụ nữ đang mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Đã có báo cáo cho thấy có một lượng nhỏ meropenem được bài tiết vào sữa mẹ. Không nên sử dụng Meropenem Kabi ở phụ nữ đang cho con bú trừ khi lợi ích cho mẹ được chứng minh là vượt trội so với nguy cơ cho con.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LAI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe và vận hành máy móc, cần xem xét đến các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo khi sử dụng meropenem như: đau đầu, dị cảm và co giật.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Ngoài probenecid, chưa có nghiên cứu nào về tương tác của meropenem với các thuốc khác. Probenecid cạnh tranh bài tiết với meropenem ở ống thận và vì vậy sẽ ức chế sự thải trừ của thận của meropenem, dẫn tới làm tăng thời gian bán thải và tăng nồng độ meropenem trong huyết tương. Cần đặc biệt chú ý nếu dùng đồng thời probenecid và meropenem.

Chưa có nghiên cứu nào về khả năng ảnh hưởng của meropenem trên sự gắn kết protein huyết tương hay sự chuyển hóa của các thuốc khác. Tuy nhiên, lượng meropenem gắn kết với protein là rất thấp mà dựa trên cơ chế này, dự kiến là không có tương tác nào với các thuốc khác. Khi dùng đồng thời acid valproic và thuốc họ carbapenem, lượng acid valproic trong máu bị giảm khoảng 60 – 100% sau 2 ngày. Do hiện tượng giảm này bắt đầu nhanh chóng và kéo dài nên việc dùng đồng thời acid valproic/natri valproat/valpromid và carbapenem được coi là không kiểm soát được, vì vậy nên tránh dùng đồng thời 2 thuốc này (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các thuốc chống đông dùng đường uống

Dùng đồng thời kháng sinh với warfarin có thể gây tăng hiệu quả chống đông.

Đã có nhiều báo cáo về việc tăng hiệu quả chống đông của thuốc chống đông dùng đường uống, bao gồm cả warfarin, ở các bệnh nhân dùng đồng thời với kháng sinh.

Nguy cơ có thể thay đổi tùy thuộc vào loại nhiễm khuẩn, tuổi và tình trạng chung của bệnh nhân làm cho khó lường khả năng tăng INR (international normalized ratio) do sự có mặt của kháng sinh. Vì vậy cần kiểm tra INR định kỳ khi đang dùng và một thời gian ngắn sau khi dùng đồng thời thuốc kháng sinh và thuốc chống đông máu dùng đường uống.

Trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên người lớn.

Tương kỵ của thuốc

Không nên trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác, ngoại trừ các trường hợp đã được nói tới trong phần Liều dùng, cách dùng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Trong một đánh giá trên 4872 bệnh nhân, với 5026 bệnh hợp đầu trị bằng meropenem, các phản ứng phụ thường gặp nhất liên quan đến meropenem được báo cáo là tiêu chảy (2,3%), phát ban (1,4%), buồn nôn/nôn (1,4%) và viêm tại chỗ tiêm (1,1%). Các rối loạn thông số sinh hóa liên quan đến meropenem hay gặp nhất là tăng tiểu cầu (1,6%) và tăng men gan (1,5 và 4,3%). Nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn theo bảng Bảng 4 dưới đây liệt kê các tác dụng không mong muốn theo hệ thống cơ quan và tần số: rất thường gặp (≥1/10); thường gặp (≥1/100 đến <1/10); ít gặp (≥1/1000 đến <1/100); hiếm gặp (≥1/10000 đến <1/10000); rất hiếm gặp (<1/10000) và không rõ (không thể ước lượng được từ các dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần số, tác dụng không mong muốn được đưa ra theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Thông tin về được lấy từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu ngoài lâm sàng. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo nhưng không được liệt kê trong bảng 4 là tác dụng không mong muốn có thể gặp ở bệnh nhân dùng meropenem.

Rối loạn thận và tiết niệu	It gặp ít gặp	Tăng creatinin huyết tương	Không gặp
Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm	Thường gặp	Viêm, đau	Viêm tĩnh mạch huyết khối, đau tại chỗ tiêm

Trẻ em
Meropenem Kabi được chỉ định cho trẻ em trên 3 tháng tuổi. Chưa có bằng chứng về việc tăng nguy cơ gặp phải tác dụng không mong muốn ở trẻ em do sử dụng thuốc còn hạn chế. Các báo cáo thu thập được đều thống nhất với các tác dụng không mong muốn gặp phải ở người lớn.
QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều
Quá liều tương đối có thể xảy ra ở bệnh nhân bị suy thận nếu không điều chỉnh liều như mô tả ở phần Liều dùng, cách dùng. Một vài kinh nghiệm thu được sau quá trình lưu hành đã chỉ ra rằng nếu phản ứng không mong muốn xảy ra sau khi quá liều thì chứng đầu là những phản ứng không mong muốn được mô tả trong phần Tác dụng không mong muốn của thuốc, và nói chung là ở mức độ nhẹ.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều
Các tác dụng không mong muốn xảy ra sau khi quá liều có thể được giải quyết bằng cách ngừng thuốc hoặc giảm liều. Có thể điều trị triệu chứng nếu cần.
Với các cá nhân có chức năng thận bình thường sẽ xảy ra sự thải trừ nhanh qua đường thận.

Lọc máu sẽ loại được meropenem và các chất chuyển hóa của nó.
THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG
Đặc tính dược lực học
Nhóm dược lý: kháng sinh dùng toàn thân, họ carbapenem; mã ATC: J01DH02.
Cơ chế tác dụng:
Meropenem có tác dụng diệt khuẩn do ức chế sinh tổng hợp vách tế bào vi khuẩn gram (+) và gram (-) do gắn với protein gắn penicillin (PBPs).

Liên quan được đồng học/dược lực học (PK/PD)
Cũng giống như các kháng sinh họ beta-lactam khác, thời gian nồng độ meropenem cao hơn MIC (T>MIC) tương quan tối nhất với hiệu quả tác dụng. Trong các mô hình tiền lâm sàng, meropenem thể hiện hoạt tính khi nồng độ trong huyết tương cao hơn MIC của sinh vật gây nhiễm khoảng 40% thời gian khoảng cách giữa các liều. Thông số này chưa được kiểm chứng trên lâm sàng.

Cơ chế kháng thuốc:
Vi khuẩn kháng meropenem có thể là do:
(1) Giảm tính thấm của màng ngoài vi khuẩn gram (-) (do làm giảm sự tạo thành porin)
(2) Giảm ái lực của PBPs đích
(3) Tăng hoạt động của bơm đẩy
(4) Sản xuất beta-lactamase. Enzym này có thể thủy phân carbapenem.

Nhóm nhiễm khuẩn do vi khuẩn kháng carbapenem gây ra đã được báo cáo ở liên minh Châu Âu.
Không có cơ sở kháng chéo giữa meropenem và các thuốc nhóm quinolon, aminoglycosid, macrolid và tetracyclin. Tuy nhiên, vi khuẩn có thể kháng với nhiều hơn 1 kháng sinh khác với cơ chế gồm cả giảm tính thấm của màng tế bào và/hoặc tăng hoạt động của bơm đẩy.

Nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm
Nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm lâm sàng cho thử nghiệm MIC theo EUCAST được trình bày trong bảng sau:

Chủng vi khuẩn	Nhạy cảm (S) (mg/l)	Đề kháng (R) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8
Streptococcus nhóm A, B, C và G	Lưu ý 6	Lưu ý 6
Streptococcus pneumoniae	≤ 2	> 2
Streptococci nhóm viridans	≤ 2	> 2
Enterococcus spp.	--	--
Staphylococcus spp.	Lưu ý 3	Lưu ý 3
Haemophilus influenzae ^{1,2} và Moraxella catarrhalis	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis ¹	≤ 0,25	> 0,25
Vi khuẩn kỵ khí gram dương ngoại trừ Clostridium difficile	≤ 2	> 8
Clostridium difficile	≤ 2	> 8
Vi khuẩn kỵ khí gram âm	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	> 0,25
Nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm không theo chủng	≤ 2	> 8

¹Nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm của meropenem đối với Streptococcus pneumoniae và Haemophilus influenzae ở bệnh nhân viêm màng não là 0,25 mg/l (nhạy cảm) và 1 mg/l (đề kháng).
²Các chủng có giá trị MIC trên mức nồng độ nhạy cảm là rất hiếm hoặc chưa được báo cáo. Các thử nghiệm định tính và thử độ nhạy kháng sinh trên bất kỳ một chủng nào phải được tiến hành lặp lại và nếu kết quả được khẳng định, chủng này cần được gửi đến một

phòng thí nghiệm tham khảo. Cho đến khi có bằng chứng về đáp ứng lâm sàng của các chủng được khẳng định với MIC cao hơn nồng độ đề kháng hiện tại, khi đó mới được xếp vào chủng đề kháng.
³Tính nhạy cảm của staphylococci với carbapenem được suy ra từ tính nhạy cảm của cefoxitin.
⁴Nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm chỉ liên quan đến bệnh viêm màng não.
⁵Nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm không theo chủng được xác định dựa vào dữ liệu PK/PD và không phụ thuộc vào sự phân bố MIC của các loài. Chúng chỉ được sử dụng cho những loài không có nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm. Nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm không theo chủng được xác định dựa vào các liệu sau đây: nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm theo EUCAST cho meropenem 1000 mg x 3 lần mỗi ngày dùng qua đường tĩnh mạch trong 30 phút tương ứng với mức liều thấp nhất và 2 g x 3 lần mỗi ngày trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng và khi thiết lập nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm 1/R.
⁶Tính nhạy cảm với beta-lactam của streptococcus nhóm A, B, C và G được suy ra từ tính nhạy cảm với penicillin.

Thử nghiệm về tính nhạy cảm không được khuyến nghị đối với những loài không phải là mục tiêu điều trị của thuốc. Các chủng này có thể được báo cáo dưới dạng R mà không cần tiến hành các thử nghiệm trước đó.

Tỷ lệ kháng thuốc có thể thay đổi tùy theo vùng địa lý và thời gian chứng chọn lọc, nên các thông tin về kháng thuốc ở địa phương luôn cần thiết, đặc biệt khi điều trị nhiễm khuẩn nặng. Khi thấy việc sử dụng 1 kháng sinh trên ít nhất là 1 vài loài nhiễm khuẩn không hiệu quả thì chuyển gia từ vấn nên khảo sát các thông tin về tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương.

Bảng sau đây là danh sách các chủng gây bệnh được suy ra trong thực tế lâm sàng và hướng dẫn điều trị.

Các chủng thường nhạy cảm
Vi khuẩn hiếu khí. Gram (+)
*Enterococcus faecalis*¹
Staphylococcus aureus (nhạy cảm với methicillin)²
Các chủng *Staphylococcus* (nhạy cảm với methicillin) bao gồm *Staphylococcus epidermidis*³
Streptococcus agalactiae (nhóm B)
Nhóm *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus*, và *S. intermedius*)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (nhóm A)
Vi khuẩn hiếu khí. Gram (-)
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae*¹
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Vi khuẩn kỵ khí. Gram (+)
Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Các chủng *Peptostreptococcus* (bao gồm *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)
Vi khuẩn kỵ khí. Gram (-)
Bacteroides caccae
Nhóm *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Các chủng mà việc đề kháng mắc phải có thể là vấn đề trong điều trị
Vi khuẩn hiếu khí. Gram (+)
*Enterococcus faecium*¹
Vi khuẩn hiếu khí. Gram (-)
Các chủng *Acinetobacter*
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Các chủng đề kháng thuốc
Vi khuẩn hiếu khí. Gram (-)
Stenotrophomonas maltophilia
Các chủng *Legionella*
Các vi khuẩn khác
Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

các chủng nhạy cảm ngay từ nhiên
s; tất cả các tụ cầu khuẩn kháng methicillin đều kháng meropenem)
: tỷ lệ kháng ≥ 50% ở 1 hoặc nhiều nước châu Âu.
Bệnh nhiễm khuẩn các loài *Burkholderia*: Việc sử dụng meropenem trên người được dựa vào các dữ liệu về tính nhạy cảm của *B.mallei* và *B.pseudomallei* in vitro, và một số rất ít dữ liệu trên người. Các bác sỹ điều trị nên tham khảo các dữ liệu tương đồng ở trong nước và trên thế giới về việc điều trị bệnh nhiễm khuẩn các loài *Burkholderia*.

Đặc tính dược động học
Ở người khỏe mạnh, thời gian bán thải trung bình trong huyết tương, là khoảng 1 giờ; thể tích phân bố trung bình khoảng 0,25 l/kg (11-27 lít) và hệ số thanh thải trung bình là 287 ml/phút với liều 250 mg, giảm xuống còn 205 ml/phút với liều 2 g. Liều 500 mg, 1000 mg và 2000 mg truyền tĩnh mạch trong 30 phút cho giá trị C_{max} trung bình tương ứng khoảng 23, 49 và 115 µg/ml, tương ứng với giá trị AUC lần lượt là 39,3; 62,3 và 153 µg.h/ml. Sau khi truyền 1 liều 500 mg và 1000 mg khoảng 5 phút giá trị C_{max} tương ứng là 52 và 112 µg/ml. Khi dùng liên tiếp các liều cách nhau 8 giờ cho các đối tượng có chức năng thận bình thường thì không thấy hiện tượng tích lũy meropenem.

Nghiên cứu trên 12 bệnh nhân dùng 1000 mg meropenem 8 giờ sau khi phẫu thuật nhiễm khuẩn ổ bụng cho thấy C_{max} và thời gian bán thải tương tự như ở người khỏe mạnh, nhưng thể tích phân bố lớn hơn 27 lít.

Phân bố
Meropenem có tỷ lệ gắn với protein huyết tương trung bình vào khoảng 2%; không phụ thuộc nồng độ. Sau khi tiêm nhanh (5 phút hoặc nhanh hơn) được động học là hàm mũ hai, nhưng sau khi truyền trong vòng 30 phút thì không còn là hàm mũ hai nữa. Meropenem thâm tốt vào nhiều dịch và mô cơ thể, bao gồm phổi, dịch tiết phế quản, mật, dịch não tủy, mô phụ khoa, da, màng cơ, cơ, và dịch tiết màng bụng.

Chuyển hóa sinh học
Meropenem chuyển hóa bởi việc thủy phân vòng beta-lactam tạo chất chuyển hóa không hoạt tính. Trên in vitro meropenem ít nhạy cảm với sự thủy phân bởi enzym dehydropeptidase-1 (DHP-1) của người hơn so với imipenem, vì vậy không cần dùng kèm với chất ức chế DHP-1.

Thải trừ
Meropenem được thải trừ chủ yếu ở dạng không đổi qua thận; khoảng 70% (50-75%) liều được bài tiết ở dạng không chuyển hóa trong vòng 12 giờ; 28% nửa được tìm thấy ở dạng chuyển hóa không còn hoạt tính. Chỉ khoảng 2% liều được thải trừ qua phân. Kết quả khảo sát hệ số thanh thải thận và ảnh hưởng của probenecid cho thấy meropenem qua cả đường lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận.

Suy thận
Với người bị suy thận, AUC của meropenem trong huyết tương cao hơn và thời gian bán thải dài hơn. AUC tăng 2,4 lần với người suy thận trung bình (CrCL 33-74 ml/phút), 5 lần với người suy thận nặng (CrCL 4-23 ml/phút) và 10 lần với người phải lọc máu (CrCL < 2ml/phút) so với người bình thường (CrCL > 80ml/phút). AUC của chất chuyển hóa mở vòng không hoạt tính cũng tăng đáng kể ở bệnh nhân suy thận. Cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận vừa và nặng (xem phần Liều dùng, cách dùng). Meropenem bị loại bởi lọc máu với khả năng thanh thải trong quá trình lọc máu cao hơn 4 lần so với ở người vô niệu.
Suy gan
1 nghiên cứu trên bệnh nhân xơ gan do nghiện rượu cho thấy bệnh, vgan không ảnh hưởng đến dược động học của meropenem khi dùng các liều lặp lại.

Bệnh nhân người lớn

Các nghiên cứu dược động học trên bệnh nhân cho thấy được động học ở bệnh nhân không khác với ở người khỏe mạnh có chức năng thận tương đương. 1 nghiên cứu trên hồ sơ của 79 bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng hoặc viêm phổi cho thấy có sự phụ thuộc của thể tích trung tâm vào thể trọng, và độ thanh thải vào hệ số thanh thải creatinin và tuổi.

Trẻ em

Dược động học ở trẻ sơ sinh và trẻ em bị nhiễm khuẩn dùng các liều 10, 20 và 40 mg/kg thể trọng cho thấy giá trị C_{max} gần tương đương với giá trị thu được ở người lớn dùng các liều tương ứng là 500 mg, 1000 mg và 2000 mg.

So sánh cho thấy có sự nhất quán về dược động học giữa liều và thời gian bán thải giống như ở người lớn, ngoại trừ với trẻ bé nhất (< 6 tháng tuổi 1/12 là 1/6 giờ). Giá trị độ thanh thải trung bình của meropenem là 5,8 ml/phút/kg (6-12 tuổi); 6,2 ml/phút/kg (2-5 tuổi); 5,3 ml/phút/kg (6-23 tháng tuổi) và 4,3 ml/phút/kg (2-5 tháng tuổi). Khoảng 60% liều meropenem được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 12 giờ với khoảng 12% nửa bị chuyển hóa. Nồng độ meropenem trong dịch não tủy ở trẻ em bị viêm màng não bằng khoảng 20% nồng độ cùng lúc trong huyết tương, mặc dù có sự khác nhau đáng kể giữa các cá thể.

Dược động học của meropenem ở trẻ sơ sinh cần điều trị nhiễm khuẩn cho thấy độ thanh thải lớn hơn ở trẻ có tuổi thai cao hơn với thời gian bán thải trung bình khoảng 2,9 giờ. Mô phỏng Monte Carlo với 1 tập hợp mô hình dược động học cho thấy rằng với chế độ liều 20 mg/kg sau mỗi 8 giờ sẽ thu được 60% T>MIC với *P. aeruginosa* với 95% trẻ đẻ non và 91% trẻ sơ sinh đủ tháng.

Người cao tuổi
Nghiên cứu dược động học ở người cao tuổi (65-80 tuổi) cho thấy có sự giảm thanh thải huyết tương, tương ứng với sự giảm thanh thải creatinin theo tuổi, và giảm ít hơn ở người không có thanh thải thận. Không cần điều chỉnh liều với bệnh nhân cao tuổi, trừ trường hợp bị suy thận vừa và nặng (xem phần Liều dùng, cách dùng).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 10 lọ.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh đông đá.

Dung dịch sau khi pha

Dung dịch tiêm bolus tĩnh mạch

Chuẩn bị dung dịch tiêm bolus tĩnh mạch bằng cách pha meropenem với nước cất pha tiêm vô khuẩn đến nồng độ cuối cùng là 50 mg/ml. Độ ổn định hóa lý của dung dịch sau khi pha được chứng minh là 3 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C hoặc 12 giờ khi được bảo quản trong tủ lạnh (2-8°C).

Về mặt vi sinh, trừ khi phương pháp mở lọ/pha chế thuốc loại bỏ được nguy cơ nhiễm vi sinh, nên sử dụng thuốc ngay sau khi pha. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản sau khi pha thuộc về trách nhiệm của người sử dụng.

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch

Để truyền tĩnh mạch có thể hòa trực tiếp meropenem trong chai/lọ với dung dịch tiêm truyền NaCl 0,9% hoặc dung dịch tiêm truyền dextrose 5% đến nồng độ cuối cùng là 1-20 mg/ml. Độ ổn định hóa lý của dung dịch sau khi pha với dung dịch tiêm truyền NaCl 0,9% được chứng minh là 3 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C hoặc 24 giờ khi được bảo quản trong tủ lạnh (2-8°C). Độ ổn định hóa lý của dung dịch sau khi pha với dung dịch tiêm truyền dextrose 5% được chứng minh là 1 giờ ở nhiệt độ 30°C hoặc 4 giờ ở nhiệt độ 2-8°C.

Về mặt vi sinh, trừ khi phương pháp mở lọ/pha chế thuốc loại bỏ được nguy cơ nhiễm vi sinh, nên sử dụng thuốc ngay sau khi pha. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản sau khi pha thuộc về trách nhiệm của người sử dụng.

Dung dịch sau khi pha không được đông đá.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

ACS Dobfar S.p.A.

Nucleo Industriale S. Atto, S. Nicoló a Tordino, 64100 Teramo (TE).

Ý kiến về tính hiệu quả của meropenem được đưa ra dựa trên các nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện ở bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng và viêm phổi.

Meropenem là một thuốc kháng khuẩn phổ rộng, hoạt động mạnh mẽ chống lại các vi khuẩn gram âm và gram dương, bao gồm cả các vi khuẩn kháng thuốc. Nó được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Meropenem có thể được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc khác để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn phức tạp.

Bệnh nhân nhiễm khuẩn		Liều dùng
		8
Bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng	Liều dùng	500 mg
	Liều dùng	1000 mg
	Liều dùng	2000 mg
Bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng	Liều dùng	500 mg
	Liều dùng	1000 mg
	Liều dùng	2000 mg
Bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng	Liều dùng	500 mg
	Liều dùng	1000 mg
	Liều dùng	2000 mg

Meropenem là một thuốc kháng khuẩn phổ rộng, hoạt động mạnh mẽ chống lại các vi khuẩn gram âm và gram dương, bao gồm cả các vi khuẩn kháng thuốc. Nó được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Meropenem có thể được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc khác để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn phức tạp.

Bệnh nhân nhiễm khuẩn		Liều dùng
		8
Bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng	Liều dùng	500 mg
	Liều dùng	1000 mg
	Liều dùng	2000 mg
Bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng	Liều dùng	500 mg
	Liều dùng	1000 mg
	Liều dùng	2000 mg
Bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng	Liều dùng	500 mg
	Liều dùng	1000 mg
	Liều dùng	2000 mg

Meropenem là một thuốc kháng khuẩn phổ rộng, hoạt động mạnh mẽ chống lại các vi khuẩn gram âm và gram dương, bao gồm cả các vi khuẩn kháng thuốc. Nó được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Meropenem có thể được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc khác để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn phức tạp.