

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx **RAXADIN**

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC
ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI
DÙNG**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi lọ có chứa:

Thành phần hoạt chất: 530 mg Imipenem monohydrat tương đương với 500 mg Imipenem và 530 mg Cilastatin natri tương đương với 500 mg Cilastatin.

Thành phần tá dược: Natri carbonat.

DẠNG BẢO CHẾ

Dạng bào chế: Bột pha tiêm truyền tĩnh mạch.

Mô tả dạng bào chế: Bột trắng đến trắng ngà, vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

RAXADIN được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn sau gây ra bởi các chủng vi khuẩn nhạy cảm:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới: *Staphylococcus aureus* (các chủng tạo ra Penicillinase), *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae**, *Klebsiella spp.*, *Serratia marcescens*.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (có biến chứng và không biến chứng): *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (các chủng tạo ra Penicillinase)*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii**, *Proteus vulgaris**, *Providencia rettgeri**, *Pseudomonas aeruginosa*.

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (các chủng tạo ra Penicillinase)*, *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii**, *Proteus spp.* (indole dương tính và indole âm tính), *Pseudomonas aeruginosa*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Eurobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bacteroides spp.* bao gồm *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*.

Nhiễm khuẩn phụ khoa: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (các chủng tạo penicillinase)*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (streptococcus nhóm B), *Enterobacter spp.**, *Proteus spp.** (indole dương tính và indole âm tính), *Bifidobacterium spp.**, *Peptococcus spp.**, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.**, *Bacteroides spp.* bao gồm *B. fragilis**.

Nhiễm khuẩn huyết: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (các chủng tạo penicillinase), *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.**, *Bacteroides spp.* bao gồm *B. fragilis*.

Nhiễm khuẩn xương khớp: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (các chủng tạo penicillinase), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (các chủng tạo penicillinase), *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri**, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, chủng *Bacteroides* bao gồm *B. fragilis*, *Fusobacterium spp.**

Viêm màng trong tim: *Staphylococcus aureus* (các chủng tạo Penicillinase).

Đa nhiễm khuẩn: RAXADIN được chỉ định điều trị đa nhiễm khuẩn gây ra bởi nhiều loại vi khuẩn trong đó có *S. pneumoniae* (viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết), streptococcus gây tan huyết nhóm A, b (trên da) hoặc *S. aureus* không tạo Penicillinase, là một trong các vi khuẩn gây bệnh. Tuy nhiên nếu nhiễm khuẩn gây ra bởi chỉ một trong các loại vi khuẩn này thì thường được điều trị bằng các kháng sinh phổ hẹp hơn như Penicillin G.

RAXADIN không được chỉ định để điều trị viêm màng não vì độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được thiết lập. Do phổ kháng khuẩn rộng của thuốc đối với cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm, hiếu khí và kỵ khí, RAXADIN được dùng để điều trị nhiễm khuẩn hỗn hợp và là biện pháp điều trị hợp lý trước khi xác định được vi khuẩn gây bệnh. Mặc dù có cải thiện lâm sàng ở những bệnh nhân bị xơ nang, bệnh phổi mạn tính và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới gây ra bởi *Pseudomonas aeruginosa*, nhưng không thể diệt trừ tận gốc vi khuẩn. Tương tự các kháng sinh beta - lactam khác, một vài chủng *Pseudomonas aeruginosa* có thể kháng thuốc khá nhanh khi điều trị với RAXADIN. Trong quá trình điều trị nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nên định kỳ làm xét nghiệm về độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc. Các chủng vi khuẩn đề kháng các kháng sinh khác như các Cephalosporin, penicillin và các aminoglycoside, có đáp ứng với điều trị bằng RAXADIN.

*Hiệu quả chống các vi khuẩn này trong hệ cơ quan chuyên biệt đã được nghiên cứu trong ít hơn 10 trường

*Hiệu quả chống các vi khuẩn này trong hệ cơ quan chuyên biệt đã được nghiên cứu trong ít hơn 10 trường hợp nhiễm khuẩn.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều khuyến nghị của RAXADIN thể hiện cho lượng thuốc Imipenem được dùng. Một lượng tương đương Cilastatin cũng có mặt trong dung dịch thuốc. Liều 250 mg hoặc 500 mg nên truyền tĩnh mạch trong 20-30 phút. Liều 1000 mg nên truyền trong 40-60 phút. Ở những bệnh nhân có tiền sử bị buồn nôn khi truyền, tốc độ truyền có thể chậm lại. Tổng liều dùng hàng ngày của RAXADIN nên dựa vào loại và mức độ nhiễm khuẩn, và chia làm 2 liều bằng nhau dựa trên việc xem xét mức độ nhạy cảm của vi khuẩn, chức năng thận và trọng lượng cơ thể. Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận có độ thanh thải creatinin ≤ 70 mL/phút/1,73 m², yêu cầu hiệu chỉnh liều theo các hướng dẫn được mô tả sau đây. Phác đồ liều dùng đường tĩnh mạch cho người lớn có chức năng thận bình thường và trọng lượng cơ thể > 70 kg. Các liều được liệt kê ở bảng I được dựa trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường và trọng lượng cơ thể 70 kg. Các liều này nên dùng cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 71 mL/phút/1,73 m² và trọng lượng cơ thể ≥ 70 kg. Nên giảm liều ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 70 mL/phút/1,73 m² và/hoặc trọng lượng cơ thể nhỏ hơn 70 kg (bảng II và III). Phác đồ liều dùng ở cột A của bảng I được khuyến nghị cho các nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm hoàn toàn đại diện cho phần lớn các chủng gây bệnh. Phác đồ điều trị ở cột B, bảng I được khuyến nghị cho các nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn có độ nhạy cảm trung bình với Imipenem, chủ yếu là một số chủng của *P. aeruginosa* (xem bảng I).

Do hoạt tính kháng khuẩn cao của RAXADIN, tổng liều hàng ngày tối đa được đề nghị của RAXADIN không vượt quá 50 mg/kg/ngày hoặc 4 g/ngày, tùy theo liều nào thấp hơn. Liều cao hơn không cho thấy hiệu quả mạnh hơn. Tuy nhiên, bệnh nhân lớn hơn 12 tuổi bị xơ nang có chức năng thận bình thường được điều trị với RAXADIN ở liều lên đến 90 mg/kg/ngày được chia làm 2 lần, không vượt quá 4,0 g/ngày.

Bảng I: Liều truyền tĩnh mạch cho người lớn có chức năng thận bình thường và trọng lượng cơ thể > 70 kg

Phân loại hoặc mức độ nhiễm khuẩn	A. Vi khuẩn nhạy cảm hoàn toàn (gồm cả gram dương và gram âm, hiếu khí và kỵ khí)	B. Vi khuẩn có độ nhạy cảm trung bình, chủ yếu là một số chủng vi khuẩn của <i>P. aeruginosa</i>
Nhẹ	250 mg/6 giờ (Tổng liều hàng ngày = 1,0 g)	500 mg/6 giờ (Tổng liều hàng ngày = 2,0 g)
Trung bình	500 mg/8 giờ (Tổng liều hàng ngày = 1,5 g) hoặc 500 mg/6 giờ (Tổng liều hàng ngày = 2,0 g)	500 mg/6 giờ (Tổng liều hàng ngày = 2,0 g) hoặc 1 g/8 giờ (Tổng liều hàng ngày = 3,0 g)
Nặng, đe dọa tính mạng	500 mg/6 giờ (Tổng liều hàng ngày = 2,0 g)	1 g/8 giờ (Tổng liều hàng ngày = 3,0 g) hoặc 1 g/6 giờ (Tổng liều hàng ngày = 4,0 g)
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng	250 mg/6 giờ (Tổng liều hàng ngày = 1,0 g)	250 mg/6 giờ (Tổng liều hàng ngày = 1,0 g)
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng	500 mg/6 giờ (Tổng liều hàng ngày = 2,0 g)	500 mg/6 giờ (Tổng liều hàng ngày = 2,0 g)

Phác đồ giảm liều truyền tĩnh mạch cho người lớn suy giảm chức năng thận và/hoặc trọng lượng cơ thể < 70 kg. Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 70 mL/phút/1,73 m² và/hoặc trọng lượng cơ thể nhỏ hơn 70 kg đề nghị giảm liều của RAXADIN theo bảng dưới đây. Độ thanh thải creatinin có thể được ước tính dựa vào nồng độ creatinin huyết thanh bằng phương trình dưới đây:

$$T_{cc}(\text{nam}) = [\text{trọng lượng (kg)} \times (140 - \text{tuổi})] / [72 \times \text{creatinin (mg/dL)}]$$

$$T_{cc}(\text{nữ}) = 0,85 \times \text{giá trị trên}$$

Để xác định liều dùng cho người lớn bị suy giảm chức năng thận và/hoặc giảm trọng lượng cơ thể:

- Chọn tổng liều dùng hàng ngày từ bảng I theo đặc điểm nhiễm khuẩn.
- Nếu tổng liều hàng ngày là 1,0 g, 1,5 g hoặc 2,0 g, dùng chia liều thích hợp theo bảng II và tiếp tục với bước 3.
 - Nếu tổng liều hàng ngày là 3,0 g hoặc 4,0 g, dùng chia liều thích hợp theo bảng III và tiếp tục với bước 3.
- Theo bảng II và III:
 - Chọn trọng lượng ở cột bên trái, trọng lượng gần giống với trọng lượng của bệnh nhân (kg).
 - Chọn mức độ thanh thải creatinin của bệnh nhân.
 - Điểm giao nhau giữa cột và dòng thể hiện liều được giảm.

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 6-20 mL/phút/1,73 m² nên được điều trị với 125 mg hoặc 250 mg RAXADIN mỗi 12 giờ cho hầu hết các tác nhân gây bệnh. Có thể tăng nguy cơ các cơn động kinh khi dùng

liều 500 mg mỗi 12 giờ cho các bệnh nhân này.
 Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 5 mL/phút/1,73 m² không nên dùng RAXADIN, trừ khi sẽ tiến hành thăm tách máu trong vòng 48 giờ. Không đủ bằng chứng để khuyến nghị dùng RAXADIN cho các bệnh nhân phải rửa phúc mạc.

Thăm tách máu

Để điều trị cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 5 mL/phút/1,73 m² đang thăm tách máu, nên dùng liều khuyến nghị cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 6-20 mL/phút/1,73 m² (xem phác đồ giảm liều truyền tĩnh mạch cho người lớn bị suy giảm chức năng thận và/hoặc trọng lượng <70 kg). Cả Imipenem và Cilastatin đều bị thải trừ khỏi vòng tuần hoàn khi thăm tách máu. Bệnh nhân nên dùng RAXADIN sau khi thăm tách máu và cách 12 giờ sau khi kết thúc đợt thăm tách. Bệnh nhân thăm tách máu, đặc biệt là những người có tiền sử bị bệnh về hệ thần kinh trung ương phải được kiểm tra cẩn thận.

Đối với những bệnh nhân phải thăm tách máu, RAXADIN chỉ được dùng sau khi đã cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ cơ giết tiềm ẩn (xem cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bảng II: giảm liều truyền tĩnh mạch ở bệnh nhân người lớn bị suy giảm chức năng thận và/hoặc trọng lượng cơ thể < 70 kg

Trọng lượng cơ thể (kg)	Nếu liều dùng hàng ngày ở bảng I là 1,0 g/ngày			
	Độ thanh thải creatinin (mL/phút/1,73 m ²) là:			
	≥ 71	41 - 70	21 - 40	6-20
	Liều được giảm (mg) là:			
≥ 70	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ	250 mỗi 12 giờ
60	250 mỗi 8 giờ	125 mỗi 6 giờ	250 mỗi 12 giờ	125 mỗi 12 giờ
50	125 mỗi 6 giờ	125 mỗi 6 giờ	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 12 giờ
40	125 mỗi 6 giờ	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 12 giờ	125 mỗi 12 giờ
30	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 12 giờ	125 mỗi 12 giờ
Trọng lượng cơ thể (kg)	Nếu liều dùng hàng ngày ở bảng I là 1,5 g/ngày			
	Và độ thanh thải creatinin (mL/phút/1,73 m ²) là:			
	≥ 71	41 - 70	21 - 40	6-20
	Liều được giảm (mg) là:			
≥ 70	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ
60	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ
50	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ	250 mỗi 12 giờ
40	250 mỗi 8 giờ	125 mỗi 6 giờ	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 12 giờ
30	125 mỗi 6 giờ	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 12 giờ
Trọng lượng cơ thể (kg)	Nếu liều dùng hàng ngày ở bảng I là 2,0 g/ngày			
	Và độ thanh thải creatinin (mL/phút/1,73 m ²) là:			
	≥ 71	41 - 70	21 - 40	6-20
	Liều được giảm (mg) là:			
≥ 70	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 12 giờ
60	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ
50	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ
40	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ	250 mỗi 12 giờ
30	250 mỗi 8 giờ	125 mỗi 6 giờ	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 12 giờ

Bảng III: giảm liều truyền tĩnh mạch ở bệnh nhân người lớn bị suy giảm chức năng thận và/hoặc trọng lượng cơ thể < 70 kg

Trọng lượng cơ thể (kg)	Nếu liều dùng hàng ngày ở bảng I là 3,0 g/ngày			
	Và độ thanh thải creatinin (mL/phút/1,73 m ²) là:			
	≥ 71	41 - 70	21 - 40	6-20
	Sau đó, liều được giảm (mg) là:			
≥ 70	1000 mỗi 8 giờ	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 8 giờ	500 mỗi 12 giờ
60	750 mỗi 8 giờ	500 mỗi 8 giờ	500 mỗi 8 giờ	500 mỗi 12 giờ
50	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 12 giờ
40	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ
30	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ
Trọng lượng cơ thể (kg)	Nếu liều dùng hàng ngày ở bảng I là 4,0 g/ngày			
	Và độ thanh thải creatinin (mL/phút/1,73 m ²) là:			
	≥ 71	41 - 70	21 - 40	6-20
	Liều được giảm (mg) là:			
≥ 70	1000 mỗi 6 giờ	750 mỗi 8 giờ	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 12 giờ
60	1000 mỗi 8 giờ	750 mỗi 8 giờ	500 mỗi 8 giờ	500 mỗi 12 giờ

50	750 mỗi 8 giờ	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 8 giờ	500 mỗi 12 giờ
40	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 12 giờ
30	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ

Phác đồ liều dùng cho trẻ em: Đối với trẻ em, từ 3 tháng tuổi trở lên, phác đồ liều dùng được khuyến nghị như sau:

- Trẻ em có trọng lượng cơ thể hơn 40 kg nên dùng liều người lớn. Liều tối đa hàng ngày không vượt quá 2,0 g.
- Trẻ em có trọng lượng cơ thể dưới 40 kg nên dùng liều 15 mg/kg mỗi 6 giờ. Tổng liều hàng ngày không vượt quá 60 mg/kg.

Không đủ dữ liệu lâm sàng để khuyến nghị liều dùng cho trẻ em dưới 3 tháng tuổi hoặc trẻ em bị suy giảm chức năng thận (creatinin huyết thanh > 2 mg/dl). RAXADIN không được khuyến nghị để điều trị viêm màng não. Nếu nghi ngờ bị viêm màng não, nên sử dụng kháng sinh thích hợp. RAXADIN có thể sử dụng ở trẻ em bị nhiễm trùng huyết, nếu không có nghi ngờ bị viêm màng não.

Hướng dẫn pha dung dịch: Phải pha loãng thuốc trong lọ với 100 ml dung dịch truyền thích hợp, nồng độ cuối cùng không được quá 5 mg/ml. Cách pha thuốc như sau: thêm khoảng 10 ml dung dịch tiêm truyền (xem mục tương thích và ổn định) vào lọ. Lắc kỹ và chuyển hỗn dịch thu được vào chai dịch truyền. **Chú ý: HỖN DỊCH NÀY KHÔNG ĐƯỢC TRUYỀN TRỰC TIẾP.** Lặp lại với 10 ml dung dịch tiêm truyền để đảm bảo đã chuyển toàn bộ lượng thuốc có trong lọ vào chai dịch truyền. Lắc kỹ hỗn hợp cuối cùng đến khi thu được dung dịch trong suốt.

Tương thích và ổn định

Trước khi pha: Bột thuốc khô nên được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Dung dịch pha loãng: Màu của dung dịch RAXADIN thay đổi từ không màu đến vàng. Sự thay đổi màu sắc trong phạm vi này không ảnh hưởng đến hiệu lực của thuốc. RAXADIN có sẵn trong các lọ để truyền tĩnh mạch và pha loãng như trên bằng các dung dịch sau đây sẽ duy trì hiệu lực mong muốn trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng và 24 giờ trong tủ lạnh (2°C - 8°C) (chú ý các trường hợp ngoại lệ):

Dung dịch pha tiêm NaCl 0,9%, Dextrose 5% và 10% pha tiêm, Dextrose 5% pha tiêm và NaHCO₃ 0,02%, Dextrose 5% pha tiêm và dung dịch NaCl 0,9%, Dextrose 5% pha tiêm và dung dịch NaCl 0,225%, Dextrose 5% pha tiêm và KCl 0,15%, Manitol 2,5%, 5% và 10%.

Dung dịch RAXADIN không nên đông lạnh. RAXADIN không nên trộn lẫn hoặc thêm vào các kháng sinh khác. Tuy nhiên RAXADIN có thể dùng đồng thời với các kháng sinh khác như các aminoglycoside nhưng tại các vị trí tiêm khác nhau.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

RAXADIN chống chỉ định với bệnh nhân mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo

Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (phản vệ) và đôi khi có thể gây tử vong được báo cáo trên bệnh nhân điều trị bằng beta-lactams. Những phản ứng này thường xảy ra trên cá nhân có tiền sử nhạy cảm với các dị ứng nguyên khác nhau. Đã có báo cáo về các trường hợp có tiền sử quá mẫn với penicillin, bị quá mẫn nặng khi điều trị với các beta-lactam khác. Trước khi khởi đầu điều trị với RAXADIN, cần điều tra cẩn thận tiền sử các phản ứng quá mẫn đã xảy ra với penicillin, cephalosporine, các beta-lactams và các tác nhân gây dị ứng khác. Nếu xảy ra dị ứng với RAXADIN, nên ngưng thuốc. Phản ứng phản vệ nghiêm trọng cần phải được điều trị ngay với epinephrine, oxygen, steroids tiêm tĩnh mạch và kiểm soát đường thở kê cả phải đặt ống nội khí quản. Động kinh và các tác dụng phụ liên quan đến hệ thần kinh trung ương như trạng thái lú lẫn và giật rung cơ được báo cáo trong khi điều trị với RAXADIN (xem mục "**Thận trọng**"). Viêm ruột kết màng giả được báo cáo với tất cả kháng sinh, kể cả với Imipenem-cilastatin natri, có thể ở mức độ từ nhẹ đến nguy hiểm tính mạng. RAXADIN phải được chú ý khi chỉ định cho bệnh nhân có tiền sử bệnh tiêu hóa, đặc biệt ở ruột kết. Quan trọng là xem xét chẩn đoán viêm ruột kết màng giả trên bệnh nhân tiêu chảy do dùng kháng sinh. Điều trị bằng thuốc kháng sinh có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn bình thường trong ruột non dẫn đến tăng quá mức *C. difficile*. Có các nghiên cứu cho thấy độc tố của *Clostridium difficile* là nguyên nhân chính gây viêm ruột kết do dùng kháng sinh. Sau khi đã chẩn đoán đúng bệnh viêm ruột kết màng giả, nên tiến hành các biện pháp điều trị ngay. Trường hợp nhẹ chỉ cần những biện pháp đơn giản như: ngưng điều trị. Những trường hợp từ trung bình đến nặng thì phải truyền dịch, bổ sung chất điện giải, protein và điều trị kháng vi khuẩn *C. difficile* gây viêm ruột kết.

Thận trọng

Tổng quát: các phản ứng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương như trạng thái lú lẫn, giật rung cơ, và cơn co giật được báo cáo khi dùng RAXADIN, đặc biệt khi dùng quá liều khuyến cáo.

Những trường hợp này xảy ra thường xuyên ở những bệnh nhân rối loạn thần kinh trung ương (tôn thương não hoặc có tiền sử động kinh) và/ hoặc suy giảm chức năng thận. Tuy nhiên, đã có báo cáo về các tác dụng phụ liên quan đến hệ thần kinh trung ương trên những bệnh nhân không nhận thấy hoặc không được ghi nhận lại các rối loạn thần kinh trung ương hoặc suy giảm chức năng thận. Khi dùng quá liều khuyến cáo, bệnh nhân trưởng thành có độ thanh thải creatinine ≤ 20 mL/phút/1,73 m², có hoặc không thăm tách máu, có nguy cơ bị co giật cao hơn những trường hợp không suy thận. Tuy nhiên, cần bám sát vào hướng dẫn về liều cho bệnh nhân (xem mục "liều dùng và cách dùng"). Bệnh nhân có độ thanh thải ≤ 5 ml/phút/1,73 m² không nên dùng RAXADIN trừ khi thăm tách được bắt đầu trong vòng 48 giờ. Đối với bệnh nhân đang thăm tách máu, RAXADIN được khuyến cáo chỉ khi lợi ích vượt trội nguy cơ cơn co giật tiềm ẩn. Cần giám sát chặt chẽ liều khuyến cáo và phác đồ thời gian đặc biệt trên bệnh nhân đã biết những yếu tố có thể dẫn đến co giật. Nên tiếp tục dùng thuốc chống co giật cho bệnh nhân có tiền sử động kinh. Nếu có triệu chứng rung cục bộ, giật rung cơ, hay cơn co giật xảy ra, bệnh nhân phải được đánh giá về thần kinh, và điều trị co giật ngay nếu bệnh nhân chưa được điều trị từ trước, và phải kiểm tra lại liều RAXADIN để xác định có thể giảm liều hoặc ngưng dùng kháng sinh hay chưa. Tương tự như các kháng sinh khác, sử dụng RAXADIN kéo dài có thể gây tăng quá mức các chứng không nhạy cảm. Đánh giá lại tình trạng bệnh nhân là cần thiết. Nếu bội nhiễm xảy ra trong quá trình điều trị, nên dùng các biện pháp cần thiết. Các xét nghiệm: mặc dù RAXADIN có độc tính thấp, cần khuyến cáo đánh giá định kỳ chức năng của hệ cơ quan, bao gồm thận, gan và huyết học khi điều trị dài hạn.

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

Sử dụng ở phụ nữ có thai: chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt trên phụ nữ có thai, không nên dùng RAXADIN trong khi có thai trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ cho mẹ và thai nhi.

Phụ nữ cho con bú: RAXADIN chưa được phát hiện trong sữa người. Nếu sử dụng RAXADIN là cần thiết, người mẹ nên ngưng cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Một số tác dụng phụ do dùng thuốc có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân (Xem mục "tác dụng không mong muốn của thuốc").

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương Tác

Co giật toàn thân được báo cáo trên bệnh nhân dùng ganciclovir và RAXADIN. Những thuốc này không nên kết hợp trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Vì sự kết hợp giữa RAXADIN và probenecid chỉ làm tăng nhẹ nồng độ và thời gian bán thải trong huyết tương của Imipenem, không khuyến cáo dùng chung probenecid và RAXADIN. Không nên trộn hoặc thêm RAXADIN vào các kháng sinh khác. Tuy nhiên, RAXADIN có thể dùng đồng thời với kháng sinh khác như aminoglycosid nhưng tại các vị trí tiêm khác nhau.

Tương kỵ

RAXADIN không được trộn hay thêm vào các kháng sinh khác. Tuy nhiên, RAXADIN có thể được dùng đồng thời với các kháng sinh khác như aminoglycosis. RAXADIN không tương thích với lactate và không nên pha trong dung dịch pha loãng có chứa lactate.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

RAXADIN nói chung được dung nạp tốt. Trong các nghiên cứu lâm sàng, phần lớn trong số 1723 bệnh nhân được điều trị, mắc nhiều bệnh, bệnh nặng và suy giảm chức năng sinh lý của cơ thể, gây khó khăn cho việc xác định nguyên nhân của các tác dụng phụ có phải là do RAXADIN hay không.

Phản ứng tại chỗ

Các phản ứng tại chỗ được báo cáo có khả năng, gần như chắc chắn hoặc chắc chắn do việc điều trị bằng RAXADIN là:

Viêm tĩnh mạch/ viêm tĩnh mạch huyết khối	3,1%
Đau tại vị trí tiêm	0,7%
Hồng ban tại vị trí tiêm	0,4%
Chai tĩnh mạch	0,2%
Nhiễm khuẩn tĩnh mạch truyền	0,1%

Phản ứng có hại toàn thân

Các tác dụng phụ thường gặp được báo cáo là có khả năng, gần như chắc chắn hoặc chắc chắn do việc điều trị bằng RAXADIN là: buồn nôn (2,0%), tiêu chảy (1,8%), nôn (1,5%), phát ban (0,9%), sốt kể cả sốt do thuốc gây ra (0,5%), giảm huyết áp (0,4%), co giật (0,4%) (Xem mục "thận trọng"), hoa mắt (0,3%), ngứa (0,3%),

nơi mê đay (0,2%), buồn ngủ (0,2%).

Tác dụng phụ toàn thân trong lâm sàng được báo cáo là có khả năng, gần như chắc chắn hoặc chắc chắn do việc điều trị bằng RAXADIN có tần suất nhỏ hơn 0,2% bệnh nhân hoặc được báo cáo khi thuốc được lưu hành trên thị trường.

Hệ tiêu hóa: viêm ruột kết màng giả (triệu chứng viêm ruột kết màng giả có thể xảy ra trong hoặc sau khi điều trị bằng kháng sinh, xem mục "khuyến cáo"), xuất huyết ruột kết, viêm gan, vàng da, viêm dạ dày ruột, đau bụng, viêm lưỡi, gai lưỡi sưng phù, răng hoặc lưỡi ngả màu, ợ nóng, đau họng, tăng tiết nước bọt.

Huyết học: giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết, suy tủy xương, giảm lượng tiểu cầu, tăng thời gian Quick.

Hệ thần kinh trung ương: bệnh não, triệu chứng run, trạng thái lú lẫn, giật rung cơ, dị cảm, chóng mặt, đau đầu, rối loạn tâm thần bao gồm ảo giác.

Giác quan: mất thính giác, sự ù tai, thay đổi vị giác.

Hệ hô hấp: khó chịu ở ngực, khó thở, thở gấp, đau rễ thần kinh cột sống.

Hệ tim mạch: đánh trống ngực, chậm nhịp tim.

Da: hội chứng Steven-Johnson, ngộ độc da gây hoại tử, hồng ban đa dạng, phù mạch, đỏ da, chứng xanh tím, thay đổi bề mặt da, nhiễm nấm âm đạo, ngứa âm hộ.

Toàn thân: viêm đa khớp, suy nhược/ yếu ớt, phản ứng phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản.

Chức năng thận: suy thận cấp, thiếu niệu/ vô niệu, đa niệu, nước tiểu sẫm màu. Rất khó xác định vai trò của RAXADIN trong những thay đổi về chức năng thận này, vì những yếu tố thuận lợi dẫn đến tình trạng tăng nitrogen huyết trong suy thận trước thận hoặc rối loạn chức năng thận đã có từ trước.

Bệnh nhân giảm bạch cầu hạt: Nôn và/ hoặc buồn nôn do dùng thuốc xảy ra thường xuyên hơn trên bệnh nhân mất bạch cầu hạt so với bệnh nhân không mất bạch cầu hạt. Ảnh hưởng trên các thông số xét nghiệm: ảnh hưởng trên các thông số xét nghiệm không liên quan đến thuốc được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng hay trong quá trình lưu hành thuốc là: Gan: tăng ALT (SGPT), AST (SGOT), phosphatase kiềm, bilirubin và LDH.

Huyết học: tăng bạch cầu ưa acid, thử nghiệm Coombs dương tính, tăng tế bào bạch cầu, tăng tiểu cầu, giảm hemoglobin và tỷ lệ hồng cầu, chứng mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu đơn nhân, thời gian prothrombin bất thường, tăng tế bào bạch huyết (lympho) và tế bào ưa kiềm.

Chất điện giải: giảm natri, tăng Kali và Chlor.

Thận: tăng nitrogen urea trong máu (BUN) và creatinine.

Xét nghiệm nước tiểu: xuất hiện protein, hồng cầu, bạch cầu, tế bào hình trụ, bilirubin, urobilinogen trong nước tiểu.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Ngộ độc tĩnh mạch cấp do phối hợp Imipenem-cilastatin natri tỉ lệ 1:1, được nghiên cứu trên chuột với liều 751 đến 1359 mg/kg. Sau khi dùng thuốc, mất điều hòa xảy ra nhanh chóng và khoảng 45 phút thì xảy ra giật rung cơ.

Từ vong xảy ra trong vòng 4-56 phút tại tất cả các liều.

Ngộ độc tĩnh mạch cấp Imipenem - cilastatin natri xảy ra trong vòng 5- 10 phút trên chuột với liều 771 đến 1583 mg/kg. Trên tất cả các nhóm liều điều trị, chuột cái bị giảm hoạt động, nhịp thở chậm và chứng sa mí mắt kèm co giật dẫn đến tử vong; trên con đực, chứng sa mí mắt được quan sát ở tất cả các liều trong khi triệu chứng rung và co giật rung xảy ra ở tất cả các liều trừ liều thấp nhất (771 mg/kg).

Trong 1 nghiên cứu khác, chuột cái xuất hiện mất điều hòa, nhịp thở chậm và giảm hoạt động trên tất cả các liều trừ liều thấp nhất (550 mg/kg), tử vong xảy ra sau khi co giật. Chuột đực có triệu chứng run tại hai liều cao nhất (1130 và 1734 mg/kg). Tử vong xuất hiện giữa 6 và 88 phút với liều 771 đến 1734 mg/kg.

Trong trường hợp quá liều, nên ngưng RAXADIN, điều trị triệu chứng và hỗ trợ điều trị theo yêu cầu. Imipenem-cilastatin natri có thể bị thải trừ do thẩm tách máu. Tuy nhiên, lợi ích của thủ thuật này trong trường hợp quá liều vẫn chưa rõ ràng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Kháng sinh sử dụng toàn thân, carbapenem.

Mã ATC: J01D H51

Imipenem là một kháng sinh có phổ rất rộng thuộc nhóm beta - lactam. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn nhanh do tương tác với một số protein gắn kết với penicilin (PBP) trên màng ngoài của vi khuẩn. Qua đó, ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn theo cơ chế giống như các kháng sinh beta - lactam khác. Về lâm sàng, imipenem được chứng minh có tác dụng chống những vi khuẩn quan trọng nhất bao gồm phần lớn các vi khuẩn Gram dương, Gram âm, ưa khí và kỵ khí. Imipenem cũng bền vững với các beta - lactamase của vi khuẩn. Imipenem được sử dụng phối hợp với cilastatin là một chất ức chế sự phân hủy của imipenem bởi enzym dehydropeptidase có trong ống thận và tăng cường sự thu hồi của thuốc này. Cilastatin không có tác dụng kháng khuẩn đối với beta - lactamase.

Imipenem có tác dụng rất tốt in vitro chống vi khuẩn Gram dương ưa khí bao gồm đa số các chủng *Staphylococcus*,

Streptococcus và một số *Enterococcus*. Ngoại lệ là *Enterococcus faecium* thường kháng thuốc và một số lượng ngày càng tăng chủng *Staphylococcus aureus* kháng methicilin và *Staphylococcus coagulase* âm tính. Imipenem cũng có tác dụng rất tốt in vitro chống *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii* và *Enterobacter* spp. Thuốc có phân kém mạnh hơn đối với *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus* dương tính với indol và *Providencia stuartii*. Đa số các chủng *Pseudomonas aeruginosa* đều nhạy cảm. Tuy nhiên, sự phát triển tính kháng thuốc của một số chủng *Pseudomonas aeruginosa* đã được mô tả trong quá trình điều trị với imipenem - cilastatin. Nhiều chủng *Ps. cepacia* và hầu hết các chủng *Xanthomonas maltophilia* đều kháng. Đa số các vi khuẩn kỵ khí đều bị ức chế bởi imipenem, bao gồm *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp. Tuy nhiên, *C. difficile* chỉ nhạy cảm vừa phải. Các vi khuẩn nhạy cảm in vitro khác bao gồm *Campylobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, kể cả các chủng tiết penicilinase, *Yersinia enterocolitica*, *Nocardia asteroides* và *Legionella* spp. *Chlamydia trachomatis* kháng với imipenem.

Đặc tính tốt của imipenem khiến cho thuốc này có thể sử dụng đối với những nhiễm khuẩn rất nặng, đặc biệt khi không biết rõ loại vi khuẩn nào, hoặc trong những trường hợp nghi nhiễm cả vi khuẩn kỵ khí lẫn ưa khí. Đó thường là những nhiễm khuẩn sau mổ, có nguồn gốc từ đường dạ dày - ruột, hoặc từ đường sinh dục nữ. Một ứng dụng khác của imipenem là những nhiễm khuẩn nặng mắc phải ở bệnh viện ở những người bệnh suy yếu. Chấn thương nặng với nhiều tổn thương kèm theo nhiễm khuẩn cũng là trường hợp có thể sử dụng imipenem. Nhiễm khuẩn ở chân của người bệnh đái tháo đường do nhiều loại vi khuẩn hỗn hợp cũng thường được điều trị tốt. Cũng có thể dùng để điều trị nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh. Không khuyến khích dùng phối hợp imipenem - cilastatin với những kháng sinh khác.

Imipenem - cilastatin có hiệu lực tốt đến mức có nguy cơ cao bị lạm dụng và dùng quá mức. Do đó chỉ nên dùng thuốc này trong những trường hợp rất nặng. Đây là một kháng sinh hàng thứ ba cho những trường hợp cấp cứu nặng, khi các thuốc khác không có hiệu quả.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Imipenem - cilastatin không hấp thụ sau khi uống, mà cần phải tiêm tĩnh mạch. Khi tiêm truyền tĩnh mạch 500 mg imipenem trong 30 phút cho người trẻ và người trung niên, đạt đỉnh nồng độ huyết thanh 30 - 40 mg/lít. Nồng độ này đủ để điều trị phần lớn những nhiễm khuẩn. Imipenem và cilastatin thải trừ qua lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Nửa đời thải trừ khoảng 1 giờ, nhưng kéo dài trong trường hợp suy giảm chức năng thận: 3 giờ đối với imipenem, và 12 giờ đối với cilastatin ở người bệnh vô niệu. Do đó cần phải điều chỉnh liều lượng tùy theo chức năng thận. Những người cao tuổi thường bị giảm chức năng thận, do đó nên dùng liều bằng 50% liều bình thường (trên 70 tuổi).

Imipenem - cilastatin khuếch tán tốt vào trong nhiều mô của cơ thể, vào trong nước bọt, đờm, mô màng phổi, dịch khớp, dịch não tủy và mô xương. Vì đạt nồng độ tốt trong dịch não tủy và vì có tác dụng tốt chống cả liên cầu khuẩn beta nhóm B và *Listeria* nên imipenem cũng có tác dụng tốt đối với viêm màng não và nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Sinh ung thư, gây đột biến và suy giảm khả năng sinh sản
Nghiên cứu dài hạn trên động vật chưa được tiến hành để đánh giá khả năng gây ung thư của Imipenem và cilastatin. Nghiên cứu độc tính về di truyền học được tiến hành trong các thử nghiệm khác nhau ở vi khuẩn & động vật có vú in vivo & in vitro. Các thử nghiệm đã tiến hành: thử nghiệm gây đột biến tế bào động vật có vú V79 (imipenem-cilastatin natri dùng đơn độc và imipenem đơn độc), thử nghiệm Ames (Cilastatin natri đơn độc và imipenem đơn độc), thử nghiệm rối loạn tổng hợp ADN (Imipenem - cilastatin natri) và thử nghiệm di truyền học tế bào ở chuột in vivo (imipenem-cilastatin natri). Không có thử nghiệm nào cho thấy có chứng cứ liên quan đến di truyền học.

Thử nghiệm khả năng sinh sản trên chuột đực và chuột cái được tiến hành với imipenem - natri cilastatin với liều đến 11 lần liều thường dùng ở người đối với thuốc tiêm tĩnh mạch (dựa trên mg/kg). Sự giảm nhẹ trọng lượng bào thai chỉ gặp ở liều cao. Không có tác dụng phụ nào khác trên khả năng sinh sản, hiệu suất sinh sản, khả năng sống sót của bào thai, sự phát triển của chó mới sinh. Ngoài ra, không thấy có tác dụng phụ trên bào thai hoặc trong khi bú, khi dùng imipenem-cilastatin natri vào cuối thai kỳ của chuột.

Tác động gây quái thai

Nghiên cứu quái thai học với cilastatin natri trên thỏ và chuột tại liều lần lượt gấp 6 đến 20 lần liều cao nhất khuyến cáo cho người của công thức Imipenem - cilastatin natri tiêm tĩnh mạch, không cho thấy tác dụng phụ ở bào thai. Không có chứng cứ gây quái thai trên chuột cống và

chuột nhất tại liều lần lượt là 1 và 18 lần liều Imipenem-cilastatin thường dùng cho người. Nghiên cứu quái thai học với Imipenem – cilastatin natri với liều đến 11 lần liều thường dùng cho người trong công thức thuốc tiêm tĩnh mạch (30 mg/kg/ngày) cho chuột nhất và chuột cống mang thai trong quá trình tạo cơ quan, không có chứng cứ về gây quái thai.

Khi dùng Imipenem – cilastatin natri cho thỏ mang thai với liều tương đương và cao hơn liều thường dùng cho người trong công thức thuốc tiêm tĩnh mạch, sẽ gây giảm trọng lượng cơ thể, tiêu chảy hoặc gây tử vong thỏ mẹ. Khi dùng Imipenem – cilastatin natri cho thỏ không mang thai với liều tương tự, cũng quan sát thấy sự giảm trọng lượng cơ thể, tiêu chảy và tử vong. Sự không dung nạp này tương tự như khi dùng các kháng sinh beta lactam khác ở thỏ và có thể do ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn trong ruột. Nghiên cứu quái thai học ở khi cynomolgus đang mang thai dùng imipenem – cilastatin natri liều 40 mg/kg/ngày (tiêm tĩnh mạch) hoặc 160 mg/kg/ngày (tiêm dưới da) sẽ gây độc cho con mẹ bao gồm nôn, biếng ăn, giảm trọng lượng cơ thể, tiêu chảy, sảy thai và tử vong trong một số trường hợp. Ngược lại, không có độc tính rõ rệt nào được quan sát, khi cho khi không mang thai dùng liều 180 mg/kg/ngày (tiêm dưới da). Khi dùng imipenem – cilastatin natri cho khi cynomolgus mang thai (liều 100 mg/kg/ngày hoặc gấp 2 lần liều hàng ngày cao nhất được khuyến cáo ở người trong công thức thuốc tiêm tĩnh mạch) với tốc độ truyền tĩnh mạch tương tự như khi sử dụng ở người trên lâm sàng, có sự bất dung nạp nhỏ ở mẹ (thỉnh thoảng gây nôn), không gây tử vong cho mẹ, không có chứng cứ gây quái thai, nhưng có sự tăng sảy thai tương đối so với nhóm kiểm soát.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ, hộp 10 lọ hoặc hộp 50 lọ. RAXADIN chứa trong lọ thủy tinh 20 ml loại III, không màu, kèm nút cao su loại I và nắp nhôm, phủ bên ngoài bằng nắp nhựa.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C. Sau khi pha loãng: 3 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C hoặc 24 giờ trong tủ lạnh (2°C -8°C).

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng RAXADIN sau ngày hết hạn ghi trên lọ hay hộp.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

21st km National Road Athens-Lamia, 14568 Krioneri, Attiki, Hy Lạp.

CƠ SỞ PHÂN PHỐI

Công ty TNHH Bình Việt Đức (Bivid Co., Ltd)

62/36 Trưng Công Định, Phường 14, Quận Tân Bình, Thành phố Hồ Chí Minh.