

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

BIMESTA 0,5g

ĐỀ XA TẮM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi lọ thuốc bột pha tiêm chứa:

Imipenem 0,25g : Cilastatin 0,25g (dưới dạng hỗn hợp trộn sẵn imipenem, cilastatin natri và natri bicarbonat)

DẠNG BẢO CHẾ: Thuốc bột pha tiêm

Thuốc đóng trong lọ thủy tinh trung tính, nút kín bằng nút cao su, nắp ngoài bằng nhôm.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị các nhiễm trùng nặng gây bởi các vi khuẩn nhạy cảm:

- Nhiễm trùng đường hô hấp dưới gây ra bởi *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicillinase), các loài *Acinetobacter*, loài *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, loài *Klebsiella*, *Serratia marcescens*.

- Nhiễm trùng đường tiêu (phức tạp và không có biến chứng) gây ra bởi *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicillinase), các loài *Enterobacter*, *Escherichia coli*, loài *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*.

- Nhiễm trùng trong ổ bụng do *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicillinase), *Staphylococcus epidermidis*, loài *Citrobacter*, loài *Enterobacter*, *Escherichiacoli*, loài *Klebsiella*, *Morganella morganii*, loài *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, loài *Bifidobacterium*, loài *Clostridium*, loài *Eubacterium*, loài *Peptococcus*, loài *Peptostreptococcus*, loài *Propionibacterium*, loài *Bacteroides* bao gồm *B. fragilis*, loài *Fusobacterium*.

- Nhiễm khuẩn phụ khoa gây ra bởi *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicillinase), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* nhóm B), loài *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, loài *Klebsiella*, *Proteus*, loài *Bifidobacterium*, loài *Peptococcus*, loài *Peptostreptococcus*, loài *Propionibacterium*, loài *Bacteroides* bao gồm *B. fragilis*.

- Nhiễm trùng huyết do vi khuẩn *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicillinase), các loài *Enterobacter*, *Escherichia coli*, loài *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, loài *Serratia*, loài *Bacteroides* bao gồm *B. fragilis*.

- Nhiễm trùng xương và khớp do *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicillinase), *Staphylococcus epidermidis*, loài *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*.

- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da do *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicillinase), *Staphylococcus epidermidis*, loài *Acinetobacter*, loài *Citrobacter*, loài *Enterobacter*, *Escherichia coli*, loài *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, loài *Serratia*, loài *Peptococcus*, loài *Peptostreptococcus*, loài *Bacteroides* bao gồm *B. fragilis*, loài *Fusobacterium*.

- Viêm nội tâm mạc do *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicillinase).

CÁCH DÙNG - LIỀU DÙNG:

Liều dùng

Tổng liều hàng ngày của imipenem và cilastatin nên dựa vào loại nhiễm khuẩn và liều phân chia nên dựa vào mức độ nhạy cảm của vi khuẩn và chức năng thận của bệnh nhân.

Người lớn

Đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin ≥ 90 ml/phút), liều khuyến cáo là:

- Nhiễm khuẩn do hoặc nghi ngờ do chủng vi khuẩn nhạy cảm khuyến dùng liều: 500 mg/500 mg mỗi 6 giờ hoặc 1.000 mg/1.000 mg mỗi 8 giờ.

- Nhiễm khuẩn do hoặc nghi ngờ do chủng vi khuẩn ít nhạy cảm, khuyến dùng liều: 1000 mg/1000 mg mỗi 6 giờ.

Cần giảm liều khi độ thanh thải creatinin < 90 ml/phút (xem mục bệnh nhân suy thận).

Tổng liều tối đa hàng ngày không vượt quá 4.000 mg/4.000 mg/ngày.

Bệnh nhân suy thận

	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)			
	≥ 90	<90 - ≥ 60	<60 - ≥ 30	<30 - ≥ 15
Liều dùng imipenem/cilastatin:	500 mg/500 mg mỗi 6 giờ	400 mg/400 mg mỗi 6 giờ	300 mg/300 mg mỗi 6 giờ	200 mg/200 mg mỗi 6 giờ
Nhiễm khuẩn do hoặc nghi ngờ do chủng vi khuẩn ít nhạy cảm	HOẶC LÀ			
	1.000 mg/1.000 mg mỗi 8 giờ	500 mg/500 mg mỗi 6 giờ	500 mg/500 mg mỗi 8 giờ	500 mg/500 mg mỗi 12 giờ
Liều dùng imipenem/cilastatin:	1.000 mg/1.000 mg mỗi 6 giờ	750 mg/750 mg mỗi 8 giờ	500 mg/500 mg mỗi 6 giờ	500 mg/500 mg mỗi 12 giờ
Nhiễm khuẩn do hoặc nghi ngờ do chủng vi khuẩn ít nhạy cảm				

Liều ≤ 500 mg/500 mg phải được truyền tĩnh mạch trong thời gian 20 đến 30 phút.

Liều > 500 mg/500 mg nên được truyền tĩnh mạch trong thời gian 40 đến 60 phút.

Những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 đến lớn hơn hoặc bằng 15 ml/phút, có thể tăng nguy cơ co giật. Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 15 ml/phút không nên dùng imipenem và cilastatin trừ khi được thẩm phân máu trong vòng 48 giờ.

Hiện nay chưa có đủ dữ liệu để khuyến cáo sử dụng imipenem và cilastatin cho bệnh nhân thẩm phân phúc mạc.

Bệnh nhân chạy thận nhân tạo

Khi điều trị bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml/phút đang lọc máu, sử dụng liều khuyến cáo cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 15 đến dưới 30 ml/phút.

Cả imipenem và cilastatin đều được loại bỏ khỏi tuần hoàn trong quá trình thẩm tách máu. Bệnh nhân nên dùng imipenem và cilastatin sau khi chạy thận nhân tạo và tính từ khi kết thúc buổi chạy thận nhân tạo đó. Bệnh nhân lọc máu, đặc biệt là những bệnh nhân có bệnh nền trên hệ thần kinh trung ương, cần được theo dõi cẩn thận; Đối với bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo, thuốc imipenem và cilastatin chỉ được khuyến cáo khi lợi ích cao hơn nguy cơ co giật có thể xảy ra.

Trẻ em

Imipenem và cilastatin không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em bị nhiễm khuẩn tại hệ thần kinh trung ương vì nguy cơ xảy ra co giật.

Imipenem và cilastatin không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em <30 kg bị suy giảm chức năng thận, vì không có đủ dữ liệu lâm sàng.

Dựa trên các nghiên cứu ở người lớn, tổng liều tối đa hàng ngày ở bệnh nhân nhi không được vượt quá 4.000 mg/4.000 mg/ngày.

Trẻ em ≥ 3 tháng tuổi, liều khuyến cáo cho các nhiễm khuẩn không thuộc hệ thần kinh trung ương là: 15mg/15mg - 25mg/25mg/kg cân nặng mỗi 6 giờ

Đối với trẻ em dưới 3 tháng tuổi (≥ 1.500g thể trọng), liều dùng sau đây được khuyến cáo cho các nhiễm khuẩn không thuộc hệ thần kinh trung ương:

< 1 tuần tuổi: 25mg/25mg/kg cân nặng mỗi 12 giờ

1 tuần - 4 tuần tuổi: 25mg/25mg/kg cân nặng mỗi 8 giờ.

4 tuần - 3 tháng tuổi: 25mg/25mg/kg cân nặng mỗi 6 giờ.

Cách dùng

Imipenem và cilastatin phải được pha loãng trước khi sử dụng.

Mỗi liều $\leq 500\text{mg}/500\text{mg}$ phải được truyền tĩnh mạch trong 20 - 30 phút.

Mỗi liều $> 500\text{mg}/500\text{mg}$ phải được truyền trong 40 -60 phút. Nếu bệnh nhân xuất hiện triệu chứng buồn nôn trong khi truyền, cần giảm tốc độ truyền.

- Không sử dụng chất pha loãng có chứa benzyl alcohol để pha truyền imipenem và cilastatin để dùng cho trẻ sơ sinh vì nó có liên quan đến độc tính ở trẻ sơ sinh. Trong khi độc tính chưa được chứng minh ở trẻ em lớn hơn ba tháng tuổi, nhưng trẻ em nhỏ trong độ này cũng có thể có nguy cơ bị ngộ độc benzyl alcohol.

Lượng thuốc trong mỗi lọ được chuyển vào 100ml dung dịch tiêm truyền thích hợp (natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5%)

Có thể pha thuốc như sau: thêm khoảng 10 ml dung dịch tiêm truyền tương hợp vào lọ thuốc. Lắc đều và chuyển dung dịch vừa hòa tan trong lọ thuốc vào dụng cụ chứa dung dịch tiêm truyền.

Chú ý: Dung dịch hòa tan trong lọ thuốc không được truyền trực tiếp.

Thêm tiếp 10 ml dung dịch tiêm truyền vào lọ thuốc để đảm bảo chuyển hết được thuốc trong lọ vào dung dịch tiêm truyền. Lắc đều dung dịch tiêm truyền đến khi thu được dung dịch trong suốt.

Sự thay đổi màu sắc dung dịch từ không màu đến vàng không ảnh hưởng hoạt hiệu lực của thuốc.

Bỏ phần dung dịch không sử dụng.

Dung dịch sau khi pha ổn định trong 4 giờ khi bảo quản ở nhiệt độ phòng và 24 giờ ở $2-8^{\circ}\text{C}$ (tủ lạnh). Không để thuốc trong tủ đá.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Phản ứng quá mẫn:

Các phản ứng quá mẫn (phản vệ) nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng beta-lactam. Những phản ứng này có nhiều khả năng xảy ra ở những người có tiền sử nhạy cảm với nhiều chất gây dị ứng.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng imipenem và cilastatin, nên tìm hiểu kỹ về các phản ứng quá mẫn trước đó với penicillin, cephalosporin, beta-lactam khác và các chất gây dị ứng khác. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng với thuốc, hãy ngừng điều trị ngay lập tức. Phản ứng phản vệ nghiêm trọng cần được cấp cứu ngay lập tức.

Hệ thần kinh trung ương

Các phản ứng có hại trên thần kinh trung ương như tình trạng lo lắng hoặc co giật đã được báo cáo, đặc biệt là khi vượt quá liều khuyến cáo dựa trên chức năng thận và trọng lượng cơ thể. Những tình trạng này đã được báo cáo phổ biến nhất ở những bệnh nhân bị rối loạn thần kinh trung ương (ví dụ như tổn thương não hoặc tiền sử co giật) và/hoặc chức năng thận bị tổn thương. Do đó, cần tuân thủ chặt chẽ liều khuyến cáo, đặc biệt là ở những bệnh nhân này. Liệu pháp chống co giật nên được tiếp tục ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn co giật.

Nếu bị run khu trú, rung giật cơ hoặc co giật, bệnh nhân nên được đánh giá về mặt thần kinh và điều trị bằng liệu pháp chống co giật nếu chưa được bắt đầu. Nếu các triệu chứng thần kinh trung ương vẫn tiếp tục, nên giảm hoặc ngừng thuốc.

Acid valproic

Các báo cáo cho thấy sử dụng đồng thời carbapenem, bao gồm cả imipenem và cilastatin cho những bệnh nhân đang sử dụng acid valproic hoặc natri divalproex làm giảm nồng độ acid valproic. Kết quả của sự tương tác này là làm cho nồng độ acid valproic có thể giảm xuống dưới nồng độ có tác dụng điều trị, do đó tăng nguy cơ gây co giật. Sử dụng tăng liều của acid valproic hay natri divalproex có thể không đủ loại trừ ảnh hưởng của tương tác này. Do đó không nên sử dụng đồng thời imipenem và cilastatin với acid valproic hoặc natri divalproex. Các thuốc kháng sinh khác ngoại trừ các carbapenem nên được cân nhắc để điều trị nhiễm khuẩn ở bệnh nhân có cơn co giật được kiểm soát tốt bởi acid valproic hoặc natri divalproex.

Nếu việc điều trị bằng imipenem và cilastatin là cần thiết, thì cần xem xét bổ sung trị liệu chống co giật.

Clostridium difficile

Tiêu chảy do *Clostridium difficile* đã được báo cáo xảy ra khi sử dụng gần như tất cả các thuốc kháng sinh, bao gồm cả imipenem và cilastatin, và có thể gây tiêu chảy từ mức độ nhẹ đến viêm đại tràng có thể gây tử vong. Sử dụng các thuốc kháng sinh làm thay đổi hệ vi sinh vật bình thường của ruột dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*.

C. difficile sản sinh độc tố A và B là các tác nhân dẫn đến tiêu chảy do *Clostridium difficile*.

Chủng *C. difficile* sản sinh nhiều độc tố gây tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, các nhiễm khuẩn này có thể kháng lại trị liệu bằng kháng sinh và có thể phải cắt bỏ ruột kết. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* phải được xem xét ở tất cả các bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy khi dùng kháng sinh. Phải xem xét tiền sử dùng thuốc một cách thận trọng vì tiêu chảy do *Clostridium difficile* đã được báo cáo xảy ra khi ngừng dùng kháng sinh hai tháng.

Nếu có nghi ngờ hoặc đã xác định được tiêu chảy do *Clostridium difficile*, cần ngừng sử dụng kháng sinh không có tác dụng trực tiếp kháng lại *C. difficile*. Cần kiểm soát chất điện giải và dịch cơ thể, bổ sung protein, dùng kháng sinh điều trị *C. difficile*, và thực hiện phẫu thuật nếu cần thiết.

Sự phát triển của vi khuẩn kháng thuốc

Cũng như đối với các kháng sinh khác, việc sử dụng kéo dài imipenem và cilastatin có thể dẫn tới sự phát triển quá mức các vi sinh vật không nhạy cảm. Việc đánh giá lại tình trạng nhiễm khuẩn của bệnh nhân là thiết yếu. Nếu xảy ra bội nhiễm nặng trong quá trình điều trị, cần áp dụng các biện pháp thích hợp.

Để giảm sự đề kháng của vi khuẩn và duy trì hiệu quả của imipenem và cilastatin, thuốc này chỉ được điều trị và dự phòng trong các nhiễm khuẩn chắc chắn hoặc có nguy cơ cao do các vi khuẩn nhạy cảm. Khi đã có các dấu hiệu và bằng chứng về nguyên nhân gây bệnh, cần lựa chọn và cân nhắc kỹ lưỡng khi sử dụng kháng sinh. Nếu thiếu những thông tin trên, chủng nhạy cảm cần được lựa chọn dựa trên kinh nghiệm của bác sĩ.

Natri: Sản phẩm thuốc này chứa natri cần được lưu ý đối với những bệnh nhân đang ăn kiêng natri có kiểm soát.

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

Thời kỳ mang thai: Việc sử dụng imipenem và cilastatin ở người mang thai chưa được nghiên cứu đầy đủ, do đó chỉ nên dùng imipenem và cilastatin trong thai kỳ, nếu lợi ích cho mẹ vượt hơn nguy cơ cho bào thai.

Thời kỳ cho con bú: Imipenem và cilastatin đã được tìm trong sữa mẹ. Nếu việc sử dụng imipenem và cilastatin là thực sự cần thiết cho mẹ, thì mẹ nên ngừng cho con bú.

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

Khi dùng cần thận trọng vì thuốc ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Ganciclovir

Co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị đồng thời bằng ganciclovir và imipenem và cilastatin. Không nên sử dụng đồng thời các loại thuốc này trừ khi đã cân nhắc lợi ích của việc điều trị và nguy cơ cá thể xảy ra.

Probenecid

Dùng đồng thời imipenem và cilastatin và probenecid làm tăng nồng độ trong huyết tương và thời gian bán thải của imipenem. Do đó, không nên dùng đồng thời probenecid với imipenem và cilastatin.

Acid valproic

Các báo cáo cho thấy sử dụng đồng thời carbapenem, bao gồm cả imipenem và cilastatin cho những bệnh nhân đang sử dụng acid valproic hoặc natri divalproex làm giảm nồng độ acid valproic. Kết quả của sự tương tác này là làm cho nồng độ acid valproic có thể giảm xuống dưới nồng độ có tác dụng điều trị, do đó tăng nguy cơ gây co giật. Sử dụng tăng liều của acid valproic hay natri divalproex có thể không đủ loại trừ ảnh hưởng của tương tác này. Do đó không nên sử dụng đồng thời imipenem và cilastatin với acid valproic hoặc natri divalproex. Các thuốc kháng sinh khác ngoại trừ các carbapenem nên được cân nhắc để điều trị nhiễm

khuẩn ở bệnh nhân có cơn co giật được kiểm soát tốt bởi acid valproic hoặc natri divalproex. Nếu việc điều trị bằng imipenem và cilastatin là cần thiết, thì cần xem xét bổ sung trị liệu chống co giật.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Người lớn

Trong các cuộc điều tra lâm sàng, 1.723 bệnh nhân được điều trị bằng imipenem và cilastatin tiêm truyền, các tác dụng không mong muốn gặp phải:

*** Phản ứng có hại liên quan xảy ra $\geq 0,2\%$ số bệnh nhân**

Tại vị trí tiêm:

- Viêm tĩnh mạch/huyết khối: 3,1%
- Đau ở vị trí tiêm: 0,7%
- Ban đỏ tại vị trí tiêm: 0,4%
- Chai cứng tĩnh mạch: 0,2%

Tiêu hóa

- Buồn nôn: 2%
- Tiêu chảy: 1,8%
- Nôn: 1,5%

Da

- Phát ban: 0,9%
- Ngứa: 0,3%
- Mày đay: 0,2%

Hệ mạch

- Hạ huyết áp: 0,4%

Rối loạn chung:

- Sốt: 0,5%

Thần kinh:

- Co giật: 0,4%
- Chóng mặt: 0,3%
- Buồn ngủ: 0,2%

*** Phản ứng có hại liên quan xảy ra $< 0,2\%$ số bệnh nhân**

Phản ứng có hại toàn thân khác được báo cáo xảy ra ở ít hơn 0,2% số bệnh nhân hoặc báo cáo sau khi thuốc được lưu hành được sắp xếp theo hệ cơ quan theo thứ tự giảm mức độ nghiêm trọng:

Tiêu hóa: Viêm đại tràng giả mạc, xuất huyết đại tràng, viêm dạ dày ruột, đau bụng, viêm lưỡi, sung lưỡi, ợ nóng, đau họng, tăng tiết nước bọt.

Thần kinh: bệnh não, rối loạn tâm thần, rung giật cơ, dị cảm, chóng mặt, nhức đầu.

Giác quan: điếc, ù tai.

Hô hấp: khó chịu ở ngực, khó thở, thở gấp, đau cột sống ngực.

Tim mạch: đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Da: hội chứng Stevens-Johnson, phù mạch, tím tái, tăng tiết mồ hôi, thay đổi màu da, nhiễm nấm candida, ngứa.

Tại vị trí tiêm: Nhiễm trùng vị trí tiêm.

Rối loạn chung: đau đa khớp, suy nhược/yếu.

Tiết niệu sinh dục: ít niệu/vô niệu, đa niệu.

Thay đổi các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng

Các ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm cận lâm sàng không tính đến mối quan hệ giữa các thuốc được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc sau khi lưu hành trên thị trường là:

- Gan: Tăng ALT (SGPT), AST (SGOT), phosphatase kiềm, bilirubin, và LDH.
- Máu: Tăng bạch cầu ái toan, xét nghiệm Coombs dương tính giả, tăng bạch cầu, tăng tiểu cầu, giảm hemoglobin và hematocrit, mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu đơn nhân, thời gian prothrombin bất thường, giảm tế bào lympho, tăng bạch cầu ưa bazơ.
- Điện giải: Giảm natri huyết thanh, tăng kali huyết, tăng clorid huyết.
- Thận: Tăng BUN, creatinin.
- Xét nghiệm nước tiểu: protein trong nước tiểu, nước tiểu có máu, nước tiểu chứa bạch cầu, nước tiểu đục, bilirubin nước tiểu, và urobilinogen nước tiểu.

19
1
T
H
T
O
A
TP

Trẻ em

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được ghi nhận:

*** Phản ứng có hại liên quan xảy ra > 1% số bệnh nhân (≥ 3 tháng tuổi)**

Tại vị trí tiêm:

- Viêm tĩnh mạch: 2,2%
- Kích ứng vị trí tiêm: 1,1%

Tiêu hóa

- Tiêu chảy: 3,9%
- Viêm dạ dày ruột: 1,1%
- Nôn: 1,1%

Da

- Phát ban: 2,2%

Tiết niệu sinh dục

- Nước tiểu biến màu: 1,1%

*** Phản ứng có hại liên quan xảy ra > 1% số bệnh nhân (trẻ sơ sinh đến 3 tháng tuổi)**

Tiêu hóa

- Tiêu chảy: 3%
- Nhiễm nấm candida miệng: 1,5%

Thần kinh:

- Co giật: 5,9%

Tim mạch:

- Nhịp tim nhanh: 1,5%

Da

- Phát ban: 1,5%

Tiết niệu sinh dục

- Ít niệu/vô niệu: 2,2%

Thay đổi các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng

Các ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm trong phòng thí nghiệm đã được báo cáo trong các nghiên cứu trên 178 bệnh nhi 3 tháng tuổi: tăng AST (SGOT), giảm hemoglobin và hematocrit, tăng tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan, tăng ALT (SGPT), tăng protein nước tiểu, giảm bạch cầu trung tính.

Các ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm trong phòng thí nghiệm sau đây đã được báo cáo trong các nghiên cứu trên 135 bệnh nhân (trẻ sơ sinh đến 3 tháng tuổi): tăng bạch cầu ái toan, tăng AST (SGPT), tăng creatinin huyết thanh, tăng / giảm số lượng tiểu cầu, tăng / giảm bilirubin, tăng ALT (SGPT), tăng phosphatase kiềm, tăng / giảm hematocrit.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Trong trường hợp quá liều, ngưng sử dụng imipenem và cilastatin, tiến hành điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Imipenem và cilastatin có thể được loại bỏ bởi quá trình thẩm tách.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: J01DH51

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

Cơ chế tác dụng

Bimesta 0,5g gồm hai thành phần: imipenem và cilastatin.

Tác dụng diệt khuẩn của imipenem là do ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn. Nó có ái lực mạnh nhất với các protein gắn kết penicilin (PBP) 1A, 1B, 2, 4, 5 và 6 của *Escherichia coli*, và 1A, 1B, 2, 4 và 5 của *Pseudomonas aeruginosa*. Tác dụng diệt khuẩn là do gắn kết với PBP 2 và PBP 1B.

Imipenem có độ ổn định cao khi có mặt của các beta-lactamase, bao gồm cả penicillinase và cephalosporinase được tạo ra bởi các chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Imipenem là một chất ức chế mạnh các beta-lactamase được sản sinh bởi một số vi khuẩn Gram âm kháng với hầu hết kháng sinh beta-lactam, ví dụ *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp. và *Enterobacter* spp.

Cơ chế đề kháng

13/11/2016

Trong *in vitro*, imipenem không có tác dụng đối với *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* và một số phân lập của *Burkholderia cepacia*. Các tụ cầu kháng methicillin nên được báo cáo là đã kháng với imipenem.

Tương tác với các kháng sinh khác

Các thử nghiệm *in vitro* cho thấy imipenem có tác dụng hiệp đồng với các kháng thể aminoglycoside chống lại một số chủng *Pseudomonas aeruginosa*.

Hoạt động kháng khuẩn

Imipenem đã được chứng minh là có khả năng kháng lại hầu hết các chủng vi khuẩn sau, kể cả trong *in vitro* và trong điều trị nhiễm khuẩn lâm sàng.

Vi khuẩn hiếu khí gram dương

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus agalactiae (liên cầu nhóm B)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Vi khuẩn hiếu khí gram âm

Acinetobacter spp.

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Gardnerella vaginalis

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella spp.

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp., bao gồm cả *S. marcescens*

Vi khuẩn kỵ khí gram dương

Bifidobacterium spp.

Clostridium spp.

Vi khuẩn Eubacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium spp.

Vi khuẩn kỵ khí gram âm

Bacteroides spp., bao gồm *B. fragilis*

Fusobacterium spp.

Các dữ liệu trong *in vitro* sau đã được chứng minh, nhưng trên lâm sàng chưa được biết rõ ràng. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của imipenem trong *in vitro* nhỏ hơn đối với hầu hết ($\geq 90\%$) các chủng vi khuẩn sau. Tuy nhiên, độ an toàn và hiệu quả của imipenem trong điều trị các nhiễm khuẩn gây nên bởi các vi khuẩn này trên lâm sàng chưa được thiết lập bằng các thử nghiệm lâm sàng đầy đủ và được kiểm soát tốt.

Vi khuẩn hiếu khí gram dương

Bacillus spp.

Listeria monocytogenes

Nocardia spp.

Staphylococcus saprophyticus

Liên cầu nhóm C

Liên cầu nhóm G

Liên cầu nhóm Viridans

Vi khuẩn hiếu khí gram âm

Aeromonas hydrophila

Alcaligenes spp.

Capnocytophaga spp.

Haemophilus ducreyi

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella spp.

Providencia stuartii

Vi khuẩn kỵ khí gram âm

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Prevotella melaninogenica

Veillonella spp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Sau 20 phút tiêm truyền tĩnh mạch imipenem và cilastatin, nồng độ đỉnh trong huyết tương của imipenem đạt 21 đến 58 mcg/ml đối với liều 500 mg và từ 41 đến 83 mcg/ml đối với 1.000 mg. Với các liều này, nồng độ imipenem giảm xuống dưới 1 mcg/ml hoặc thấp hơn sau 4 đến 6 giờ. Sau 20 phút tiêm truyền tĩnh mạch imipenem và cilastatin, nồng độ đỉnh trong huyết tương của cilastatin đạt được từ 31 đến 49 mcg/ml đối với liều 500 mg và từ 56 đến 88 mcg/ml đối với liều 1.000 mg.

Phân bố:

Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của imipenem khoảng 20% và của cilastatin khoảng 40%. Imipenem được chứng minh là đi vào nhiều mô của cơ thể, bao gồm: thủy tinh thể, thủy dịch, phổi, phúc mạc, dịch não tủy, xương, dịch kẽ, da, mạc cơ. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt cho việc điều trị bằng imipenem trên các mô này, ý nghĩa lâm sàng của dữ liệu nồng độ imipenem trong các mô này chưa được biết đến.

Sau khi dùng liều 1 gam imipenem và cilastatin, nồng độ trung bình của imipenem được xác định trong các mô và dịch (thường là 1 giờ sau khi dùng thuốc trừ khi có yêu cầu khác) được liệt kê sau đây:

Mô hoặc dịch	N	Nồng độ Imipenem mcg/ml hoặc mcg / g	Phạm vi
Dịch thủy tinh thể	3	3,4 (3,5 giờ sau khi dùng thuốc)	2,88 - 3,6
Thủy dịch	5	2,99 (2 giờ sau khi dùng thuốc)	2,4 - 3,9
Mô phổi	8	5,6 (giữa)	3,5 - 15,5
Đờm	1	2,1	-
Màng phổi	1	22,0	-
Phúc mạc	12	23,9 SD $\pm$ 5,3 (2 giờ sau khi dùng thuốc)	-
Mật	2	5,3 (2,25 giờ sau khi dùng thuốc)	4,6 - 6
Dịch não tủy (không bị viêm)	5	1 (4 giờ sau khi dùng thuốc)	0,26 - 2
Dịch não tủy (bị viêm)	7	2,6 (2 giờ sau khi dùng thuốc)	0,5 - 5,5
Ổng dẫn trứng	1	13,6	-
Nội mạc tử cung	1	11,1	-
Cơ tử cung	1	5,0	-
Xương	10	2,6	0,4 - 5,4
Dịch kẽ	12	16,4	10 - 22,6

Da	12	4,4	NA
Mạch cơ	12	4,4	NA

Chuyển hóa

Khi dùng đơn độc, imipenem được chuyển hóa ở thận bởi dehydropeptidase I, làm cho nồng độ thuốc trong nước tiểu tương đối thấp. Cilastatin natri là chất ức chế enzyme dehydropeptidase I, ngăn chặn hiệu quả sự chuyển hóa imipenem ở thận, do đó khi sử dụng đồng thời imipenem và cilastatin natri sẽ làm tăng nồng độ imipenem trong nước tiểu đạt đến nồng độ có tác dụng kháng khuẩn.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương của mỗi thành phần là khoảng 1 giờ. Có kháng 70% liều dùng imipenem được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 10 giờ đầu sau khi dùng thuốc, sau đó không phát hiện thấy sự thải trừ của imipenem qua nước tiểu. Nồng độ imipenem trong nước tiểu cao hơn 10 mcg/ml được duy trì trong 8 giờ khi dùng imipenem và cilastatin với liều 500 mg. Khoảng 70% liều cilastatin natri được thải trừ trong nước tiểu trong vòng 10 giờ sau khi dùng thuốc.

Imipenem và cilastatin có thể được loại bỏ bởi quá trình thẩm tách.

Không quan sát thấy sự tích lũy imipenem và cilastatin trong huyết thanh hoặc nước tiểu khi dùng thuốc cách nhau mỗi 6 giờ ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Trên các đối tượng cụ thể

Người cao tuổi

Ở người tình nguyện lớn tuổi khỏe mạnh (65 – 75 tuổi có chức năng thận bình thường so với tuổi), dược động học của một liều đơn 500 mg imipenem và 500 mg cilastatin khi tiêm truyền tĩnh mạch trong thời gian 20 phút là tương tự như ở những người có suy thận nhẹ mà không cần điều chỉnh liều dùng. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của imipenem và cilastatin tương ứng là 91 ± 7 phút và 69 ± 15 phút. Dùng nhiều liều nhắc lại không ảnh hưởng đến dược động học của cả imipenem và cilastatin, không quan sát thấy sự tích lũy của imipenem và cilastatin.

Trẻ em

Liều 25 mg/kg/liều ở bệnh nhân tuổi từ 3 tháng đến dưới 3 tuổi, và liều 15 mg/kg/liều ở bệnh nhân từ 3 đến 12 tuổi có liên quan đến nồng độ tối thiểu trung bình Imipenem trong huyết tương là $1,1 \pm 0,4$ mcg/ml và $0,6 \pm 0,2$ mcg/ml sau truyền 60 phút các liều lặp lại, tương ứng; nồng độ tối thiểu imipenem trong nước tiểu lớn hơn 10 mcg/ml ở cả 2 mức liều. Các liều này đã cung cấp đủ nồng độ trong huyết tương và nước tiểu để điều trị các nhiễm trùng ngoài hệ thần kinh trung ương.

Trong một nghiên cứu về liều lượng ở các trẻ sinh non nhỏ hơn (670 đến 1.890 g) trong tuần đầu tiên, mức liều 20 mg/kg truyền trong khoảng thời gian 15-30 phút mỗi 12 giờ có liên quan đến nồng độ đỉnh và nồng độ tối thiểu của imipenem trong huyết tương là 43 mcg/ml và 1,7 mcg/ml sau các liều lặp lại, tương ứng. Tuy nhiên, sự tích lũy vừa phải của cilastatin ở các trẻ sơ sinh có thể xảy ra sau khi sử dụng các liều lặp lại imipenem và cilastatin theo đường tiêm truyền tĩnh mạch. Tính an toàn của tích lũy này chưa được biết đến.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 10 lọ thuốc bột pha tiêm.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I - Pharbaco

160 Tôn Đức Thắng - Hà Nội - Việt Nam

Điện thoại: 024-38454561; 024-38454562 Fax: 024-38237460

Sản xuất tại: Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội.