

**Rx DORIPURE 500**

**(Doripenem for injection 500 mg)**

*Để xa tâm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

*Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại  
gặp phải khi sử dụng thuốc*



**1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**

Mỗi lọ chứa:

*Thành phần hoạt chất: Doripenem monohydrat tương đương với doripenem 500 mg.*

**2. DẠNG BẢO CHẾ**

Bột tinh thể màu trắng đến hơi vàng .

**3. CHỈ ĐỊNH**

Doripenem kháng sinh nhóm carbapenem được chỉ định dùng đơn độc trong điều trị các nhiễm khuẩn gây bởi các chủng nhạy cảm (xem phần vi sinh vật):

- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, kể cả viêm thận - bể thận có hoặc không biến chứng và những trường hợp có du khuẩn huyết đồng thời.

Do có hoạt tính diệt khuẩn hoạt phổ rộng trên cả vi khuẩn hiếu khí gram dương và gram âm lẫn vi khuẩn yếm khí, doripenem có thể được sử dụng để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn hỗn hợp hoặc phức tạp. Cần tiến hành lấy các mẫu bệnh phẩm thích hợp để phân lập và xác định tác nhân gây bệnh, đồng thời xác định mức độ nhạy cảm của chúng với doripenem. Trong trường hợp không có các dữ liệu này, lựa chọn điều trị theo kinh nghiệm dựa vào đặc điểm dịch tễ học và kiểu nhạy cảm của các vi khuẩn tại địa phương.

**4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG**

**Liều dùng**

Liều khuyến cáo cho người lớn là 500 mg truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ. Liều khuyến cáo dùng trong các trường hợp nhiễm khuẩn được mô tả trong bảng sau:

*Liều dùng của DORIPURE 500 theo loại nhiễm khuẩn*

Nhiễm khuẩn	Liều cho người lớn	Khoảng cách liều	Thời gian truyền (giờ)	Số ngày dùng
Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng	500 mg	mỗi 8 giờ	1	5 - 14 ngày*
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, kể cả viêm thận bể thận	500 mg	mỗi 8 giờ	1	10 ngày*\$

\* Thời gian sử dụng này tính cả thời gian chuyển sang dùng thuốc theo đường uống, sau ít nhất 3 ngày tiêm, truyền và khi bệnh nhân có tiến triển tốt.

\$ Số ngày dùng có thể tăng lên tới 14 ngày với những bệnh nhân đồng thời bị nhiễm khuẩn huyết

Những kinh nghiệm còn hạn chế nhưng cũng cho thấy chế độ liều truyền tĩnh mạch 1 g thuốc trong 4 giờ, dùng mỗi 8 giờ một lần được dung nạp tốt. Tuy nhiên mức liều này chưa được nghiên cứu với bệnh nhân suy thận do vậy không được dùng cho bệnh nhân suy thận.

**Bệnh nhân suy thận:** Những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) > 50 ml/phút, không cần điều chỉnh liều. Ở những bệnh nhân suy thận vừa (CrCl ≥ 30 tới ≤ 50 ml/phút), dùng doripenem với liều 250 mg mỗi 8 giờ. Ở bệnh nhân suy thận nặng (CrCl > 10 tới < 30 ml/phút), dùng doripenem với liều 250 mg dùng mỗi 12 giờ (xem phần chuẩn bị dịch truyền liều 250 mg doripenem sử dụng lọ 500 mg).

Dùng công thức sau để tính CrCl (nồng độ creatinin huyết thanh sử dụng trong công thức thể hiện tình trạng ổn định của chức năng thận).

Dùng công thức sau để tính CrCl (nồng độ creatinin huyết thanh sử dụng trong công thức thể hiện tình trạng ổn định của chức năng thận).

$$\text{Nam: CrCl (ml/phút)} = \frac{\text{Khối lượng cơ thể (kg)} \times (140 - \text{tuổi tính bằng năm})}{72 \times \text{creatinin huyết thanh (mg/dl)}}$$

Nữ: CrCl (ml/phút) = 0,85 x giá trị tính được cho nam.

**Bệnh nhân lọc máu:** Doripenem bị thải trừ qua lọc máu, tuy nhiên chưa có đủ thông tin để điều chỉnh liều thuốc ở bệnh nhân lọc máu.

**Bệnh nhân suy gan:** Không cần thiết phải điều chỉnh liều.

**Tuổi tác, giới tính và chủng tộc:** Không cần điều chỉnh liều theo tuổi (với bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên), giới tính và chủng tộc.

**Trẻ em:** Không dùng thuốc cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do độ an toàn và hiệu quả của thuốc cho đối tượng này chưa được chứng minh.

### Cách dùng

#### **Chuẩn bị dung dịch liều doripenem 500 mg sử dụng lọ 500 mg:**

- Thêm 10 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch 0,9% natri clorid pha tiêm (nước muối sinh lý) vào lọ thuốc 500 mg và lắc nhẹ nhàng để tạo thành hỗn dịch.
- Kiểm tra hỗn dịch bằng mắt xem có thấy vật lạ trong đó không. Ghi chú: không được truyền trực tiếp hỗn dịch vừa pha.
- Dùng bơm và kim tiêm lấy hỗn dịch, đưa nó vào một cái túi truyền chứa 100 ml nước muối sinh lý hoặc dung dịch dextrose 5%; lắc nhẹ cho tới khi trong suốt. Truyền tất cả lượng dịch này để cung cấp một liều doripenem 500 mg.

#### **Chuẩn bị dung dịch liều doripenem 250 mg sử dụng lọ 500 mg**

- Thêm 10 ml nước cất pha tiêm hoặc 0,9% natri clorid pha tiêm (nước muối sinh lý) vào lọ thuốc 500 mg và lắc nhẹ nhàng để tạo thành hỗn dịch.
- Kiểm tra hỗn dịch bằng mắt xem có thấy vật lạ trong đó không. Ghi chú: không được truyền trực tiếp hỗn dịch vừa pha.
- Dùng bơm và kim tiêm lấy hỗn dịch, đưa nó vào một cái túi truyền chứa 100 ml nước muối sinh lý hoặc dung dịch dextrose 5%; lắc nhẹ cho tới khi trong suốt.
- Rút 55 mL dung dịch ra khỏi túi và bỏ đi. Truyền tất cả lượng dịch còn lại trong túi để cung cấp liều doripenem 250 mg.

Dịch truyền doripenem ở dạng dung dịch trong suốt, từ không màu cho tới vàng nhạt. Sự khác biệt về màu sắc trong giới hạn này không ảnh hưởng tới hoạt lực của thuốc.

## 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

DORIPURE 500 chống chỉ định ở những bệnh nhân được biết quá mẫn trầm trọng với doripenem hoặc các thuốc khác cùng nhóm hoặc những bệnh nhân có sốc phản vệ với kháng sinh nhóm  $\beta$  - lactam.

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

### Lưu ý chung

Khi sử dụng doripenem để điều trị cho bệnh nhân nên xem xét sự phù hợp trong việc sử dụng kháng sinh carbapenem dựa trên các yếu tố như mức độ nhiễm khuẩn, tình trạng kháng thuốc đối với các loại kháng sinh khác và nguy cơ kháng carbapenem.

### Phản ứng quá mẫn

Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi có thể gây tử vong (sốc phản vệ) đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng kháng sinh  $\beta$  - lactam (xem chống chỉ định). Những phản ứng này dễ xảy ra hơn ở những bệnh nhân có tiền sử nhạy cảm với các dị nguyên khác nhau. Trước khi điều trị bằng DORIPURE 500, cần hết sức thận trọng để xác định rõ xem bệnh nhân đã từng có phản ứng quá mẫn với các thuốc carbapenem khác, cephalosporin, penicilin hoặc các dị nguyên khác bao giờ chưa. Nếu dùng thuốc này cho bệnh nhân dị ứng với penicilin hoặc các kháng sinh  $\beta$  - lactam khác, cần thận trọng vì mẫn cảm chéo giữa các kháng sinh  $\beta$  - lactam đã được ghi nhận. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng với DORIPURE 500, ngừng dùng thuốc. Nếu xảy ra phản ứng quá mẫn cấp tính nghiêm trọng (sốc phản vệ) cần điều trị cấp cứu kịp thời.

**Co giật:** Đã có trường hợp co giật trong quá trình điều trị bằng carbapenem được báo cáo. Co giật thể hiện trong các thử nghiệm lâm sàng với doripenem thường xảy ra ở những trường hợp có tiền sử rối loạn hệ thần kinh trung ương (CNS) (như đột quỵ hoặc đã từng bị co giật), hoặc ở những trường hợp chức năng thận bị suy giảm hoặc trường hợp sử dụng các liều lớn hơn 500 mg.

**Viêm đại tràng giả mạc:** Viêm đại tràng giả mạc do *C. difficile* đã được báo cáo với hầu hết các thuốc kháng khuẩn có thể dao động từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Vì thế, điều quan trọng là phải nghĩ đến chẩn đoán này ở những bệnh nhân có dùng DORIPURE 500 và bị tiêu chảy.

**Phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm:** Sử dụng DORIPURE 500 trong những trường hợp không có bằng chứng chắc chắn là nhiễm vi khuẩn hoặc để dự phòng sẽ không mang lại lợi ích cho bệnh nhân, đồng thời làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc.

**Tương tác thuốc với acid valproic:** Doripenem làm giảm nồng độ valproic acid trong huyết thanh dưới mức điều trị ở người tình nguyện khỏe mạnh. Cần theo dõi liều điều trị ở những bệnh nhân điều trị valproic acid và nên cân nhắc sử dụng 1 phác đồ điều trị khác (xem tương tác thuốc).

**Viêm phổi khi sử dụng đường hít:** Khi sử dụng theo đường hít với mục đích nghiên cứu, đã xảy ra viêm phổi. Không sử dụng doripenem bằng đường dùng này.

## 7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

### Phụ nữ có thai

Chưa đủ dữ liệu lâm sàng liên quan đến việc sử dụng doripenem ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu ở động vật không đủ để khẳng định ảnh hưởng của thuốc tới con người trong quá trình mang thai, quá trình sinh nở, sự phát triển của thai nhi và sự phát triển của trẻ sau sinh. Nguy cơ của thuốc đối với phụ nữ có thai chưa được xác định. Do vậy, không sử dụng DORIPURE 500 ở phụ nữ mang thai trừ khi thực sự cần thiết.

### Phụ nữ cho con bú

Không rõ doripenem có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Cần cân nhắc lợi ích của việc dùng thuốc với những rủi ro tiềm ẩn cho trẻ nhỏ.

### 8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Tác dụng không mong muốn hay gặp là đau đầu đã được báo cáo khi sử dụng doripenem do vậy cần hạn chế việc lái xe và vận hành máy móc trong thời gian sử dụng thuốc.

### 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Probenecid: Probenecid cạnh tranh với doripenem trong thải trừ tích cực qua ống thận và do vậy làm giảm độ thanh thải của doripenem. Không dùng đồng thời với doripenem.

Acid valproic: Doripenem làm giảm nồng độ acid valproic trong huyết thanh dưới mức điều trị ở người tình nguyện khỏe mạnh. Do đó nồng độ acid valproic trong máu cần được theo dõi khi doripenem được dùng đồng thời với acid valproic hoặc valproat natri và cân nhắc sử dụng các phác đồ điều trị khác.

### 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng phụ dưới đây được phân loại theo tần suất: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ), không xác định (chưa thể khẳng định từ dữ liệu có sẵn).

Nhiễm trùng & nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp: nhiễm <i>Candidia</i> miệng, nhiễm trùng vulvomyotic
Máu và hệ bạch huyết	Ít gặp: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp: các phản ứng quá mẫn. Chưa xác định: sốc phản vệ.
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hay gặp: đau đầu. Ít gặp: co giật.
Rối loạn mạch máu	Thường gặp: Viêm tĩnh mạch.
Rối loạn dạ dày – ruột	Thường gặp: buồn nôn, tiêu chảy. Ít gặp: viêm đại tràng do <i>C. difficile</i>
Rối loạn gan – mật	Thường gặp: tăng men gan.
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp: ngứa, nổi ban. Chưa xác định: hoại tử da nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson

### 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có trường hợp quá liều nào được báo cáo. Khi bị quá liều, cần ngừng dùng doripenem và điều trị hỗ trợ tổng quát cho tới khi thải trừ qua thận được đảm bảo. Doripenem có thể được thải trừ khi lọc máu; tuy nhiên, chưa có thông tin về sử dụng lọc máu để điều trị quá liều.

### 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

- Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm carbapenem

- Mã ATC: J01DH04

Doripenem là một carbapenem phổ rộng, có hoạt tính diệt khuẩn với các vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí gram dương, gram âm và vi khuẩn yếm khí *in vitro*. Nói chung, thuốc tác dụng trên *P.aeruginosa* mạnh gấp 2 đến 4 lần imipenem hay meropenem (xem phần vi sinh vật).

**Cơ chế tác dụng:**

Doripenem là một kháng sinh  $\beta$  - lactam nhóm carbapenem. Doripenem có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế vách tế bào vi khuẩn. Doripenem bất hoạt nhiều protein gắn penicilin thiết yếu (PBPs) dẫn tới ức chế vách tế bào và làm chết tế bào. Doripenem bền vững với sự thủy phân bởi hầu hết các men  $\beta$  - lactamase, bao gồm penicilinase và cephalosporinase sinh ra bởi các vi khuẩn gram âm và gram dương, ngoại trừ  $\beta$  - lactamase thủy phân carbapenem rất hiếm gặp. *In vitro* sự chọn lọc các chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng thuốc ở nồng độ gấp 4 lần MIC (nồng độ ức chế tối thiểu) xảy ra với tần suất  $< 2 \times 10^{-9}$  đối với 7 trong số 8 chủng có tiếp xúc với doripenem, thấp hơn so với ertapenem, imipenem, meropenem, carbenicilin, ceftazidime, ciprofloxacin, và tobramycin. Mặc dù kháng chéo có thể xảy ra, một số chủng kháng với các carbapenem khác vẫn có thể nhạy cảm với doripenem.

Thử nghiệm hiệp đồng *in vitro* với doripenem cho thấy doripenem ít có tác dụng đối kháng hoặc bị đối kháng bởi các kháng sinh khác. Tác dụng cộng hay hiệp đồng yếu với amikacin và levofloxacin được thấy trên *P.aeruginosa* và với daptomycin, linezolid, levofloxacin và vancomycin trên vi khuẩn gram dương.

**Tác dụng dược lực:**

Tương tự như các kháng sinh nhóm  $\beta$  - lactam khác, khoảng thời gian nồng độ doripenem trong huyết tương đạt trên MIC ( $T > MIC$ ) đối với vi khuẩn gây bệnh tỉ lệ thuận với hiệu quả của thuốc trong các nghiên cứu dược động học/dược lực học tiền lâm sàng. Kéo dài thời gian truyền thuốc tới 4 giờ sẽ làm tăng tối đa  $T > MIC$  của liều dùng thuốc.

**Vi sinh vật:** Doripenem có hoạt tính đối với hầu hết các chủng của các vi sinh vật dưới đây, cả *in vitro* và với nhiễm khuẩn trên lâm sàng (xem chỉ định).

- **Vi khuẩn hiếu khí Gram dương:** *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Staphylococcus aureus* (chủng nhạy cảm với methicilin).
- **Vi khuẩn hiếu khí Gram âm:** *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* (kể cả những chủng kháng levofloxacin), *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- **Vi khuẩn yếm khí:** *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Peptostreptococcus micros*.
- **Các vi khuẩn khác:**

Ít nhất khoảng 90% các chủng vi khuẩn sau đây có MIC *in vitro* nhỏ hơn hoặc bằng giới hạn nhạy cảm với doripenem. Tuy nhiên, hiệu quả của doripenem trong điều trị nhiễm khuẩn lâm sàng gây ra bởi các vi khuẩn này chưa được xác định.

- + **Vi khuẩn hiếu khí Gram dương:** *Staphylococcus epidermidis* (chỉ các chủng nhạy cảm với methicilin), *Staphylococcus haemolyticus* (chỉ các chủng nhạy cảm với methicilin), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (kể cả các chủng kháng macrolide), *Streptococcus pneumoniae* (các chủng kháng penicilin hoặc kháng ceftriaxon), *Streptococcus pyogenes*, Viridans nhóm streptococci (các chủng kháng và trung gian với penicilin)

Ghi chú: *Staphylococci* kháng methicilin/oxacilin cần được coi là kháng với doripenem.

- + Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii* (kể cả chủng không nhạy ceftazidime), *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* (chủng không nhạy ceftazidime), *Escherichia coli* (chủng sinh ESBL), *Haemophilus influenzae* (chủng sinh  $\beta$  - lactamase hoặc các chủng kháng ampicilin, các chủng không sinh  $\beta$  - lactamase [BLNAR]), *Klebsiella pneumoniae* (chủng sinh ESBL), *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* (chủng sinh ESBL), *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa* (chủng kháng ceftazidime), *Salmonella species*, *Serratia marcescens* (kể cả chủng không nhạy ceftazidime), *Shigella species*.
- Vi khuẩn yếm khí: *Bacteroides ovatus*, *Bilophila wadsworthia*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus magnus*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Suterella wadsworthia*.

### Ngưỡng nồng độ ức chế tối thiểu

Ngưỡng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) thiết lập bởi Ủy ban của Châu Âu về thử nghiệm độ nhạy cảm của kháng sinh (EUCAST) như sau:

Ngưỡng nồng độ ức chế tối thiểu thiết lập bởi Ủy ban của Châu Âu về thử nghiệm độ nhạy cảm của kháng sinh (EUCAST)	
Ngưỡng không liên quan đến loài	S $\leq$ 1 mg/L và R > 4 mg/L
Staphylococci	Suy từ ngưỡng của methicillin
<i>Enterobacteriaceae</i>	S $\leq$ 1 mg/L và R > 4 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	S $\leq$ 1 mg/L và R > 4 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	S $\leq$ 1 mg/L và R > 4 mg/L
<i>Streptococcus spp.</i> không phải <i>S. pneumonia</i>	S $\leq$ 1 mg/L và R > 4 mg/L
<i>S. pneumonia</i>	S $\leq$ 1 mg/L và R > 4 mg/L
Enterococci	"mục tiêu không phù hợp"
<i>Haemophilus spp.</i>	S $\leq$ 1 mg/L và R > 1 mg/L
<i>N.gonorrhoeae</i>	IE (dữ liệu không đủ)
Anaerobes	S $\leq$ 1 mg/L và R > 1 mg/L

Tần suất kháng thuốc mắc phải khác nhau ở từng vùng địa lý và thời gian lấy mẫu, cần có thông tin về sự kháng thuốc ở từng địa phương, đặc biệt là khi điều trị nhiễm khuẩn nặng. Cần thiết phải tham khảo ý kiến chuyên gia khi sự kháng thuốc tại địa phương khiến cho nghi ngờ hiệu quả của việc sử dụng thuốc đối với một số chủng vi khuẩn.

### 13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

**Nồng độ trong huyết tương:** Nồng độ trung bình trong huyết tương ( $\mu\text{g/ml}$ ) của doripenem sau khi truyền tĩnh mạch 1 liều duy nhất 500 mg trong 1 giờ hoặc trong 4 giờ và 1 g trong 4 giờ được trình bày trong bảng.

**Nồng độ trung bình của doripenem trong huyết tương ( $\mu\text{g/ml}$ ) sau khi dùng liều đơn**

Thời gian tính từ lúc bắt đầu truyền (giờ) Liều & thời gian truyền	0,5	1	2	3	4	6	7	8	9
500 mg truyền trong 1 giờ	20,2	20,9	6,13	2,69	1,41	0,45	--	0,13	--
500 mg truyền trong 4 giờ	4,01	5,70	7,26	8,12	8,53	1,43	0,78	--	0,28
1 g truyền trong 4 giờ	7,8	11,6	15,1	16,9	18,3	2,98	1,66	--	0,55

Dược động học của doripenem (nồng độ tối đa  $C_{max}$  và diện tích dưới đường cong dưới nồng độ AUC) tuyến tính trong khoảng liều 500 mg đến 1 g khi truyền tĩnh mạch trong khoảng 1 hoặc 4 giờ. Không có sự tích lũy doripenem sau khi truyền tĩnh mạch lặp lại với liều 500 mg hoặc 1 g mỗi 8 giờ trong 7 tới 10 ngày ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

**Phân bố:** Trung bình khoảng 8,1% doripenem gắn với protein huyết tương và tỉ lệ này không phụ thuộc nồng độ thuốc trong huyết tương. Thể tích phân bố ở trạng thái bão hoà khoảng 16,8 L, gần bằng thể tích dịch ngoại bào ở người (18,2 L). Doripenem thấm tốt vào một số dịch và mô cơ thể như mô từ cung, dịch sau màng bụng, mô tiền liệt tuyến, mô vú mật và nước tiểu, đạt nồng độ cao hơn nồng độ cần thiết để ức chế hầu hết các vi khuẩn.

**Chuyển hóa:** Doripenem được chuyển hóa chủ yếu nhờ dehydropeptidase - I tạo thành chất chuyển hóa mở vòng không có hoạt tính trên vi sinh vật. Không phát hiện được chuyển hóa của doripenem *in vitro*, thông qua CYP450 hoặc các cách khác, có hoặc không có NADPH.

**Thải trừ:** Doripenem thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận. Thời gian bán thải cuối cùng trung bình trên người trưởng thành khỏe mạnh của doripenem khoảng 1 giờ và độ thanh thải huyết tương khoảng 15,9 L/giờ. Độ thanh thải qua thận trung bình khoảng 10,3 L/giờ. Giá trị này phản ánh mức độ thải trừ của doripenem và bị giảm đáng kể khi dùng đồng thời với probenecid, cho thấy doripenem thải trừ thông qua cả lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Ở người trưởng thành khỏe mạnh, dùng liều duy nhất 500 mg doripenem, 71% và 15% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu lần lượt dưới dạng không đổi và chất chuyển hoá mở vòng. Sau khi dùng liều duy nhất 500 mg doripenem được đánh dấu phóng xạ cho người trưởng thành khỏe mạnh, có ít hơn 1% tổng lượng có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân.

#### Các đối tượng đặc biệt

**Bệnh nhân suy thận:** Sau khi dùng liều đơn 500 mg doripenem, diện tích đường cong dưới nồng độ AUC tăng lần lượt 1,6; 2,8 và 5,1 lần trên các đối tượng suy thận nhẹ ( $CrCl$  51 - 79 ml/phút), trung bình ( $CrCl$  31 - 50 ml/phút), và nặng ( $CrCl \leq 30$  ml/phút), so sánh với nhóm người khỏe mạnh cùng lứa tuổi có chức năng thận bình thường ( $CrCl \geq 80$  ml/phút). Mô phỏng dược động học đã được tiến hành trên các bệnh nhân có sự suy giảm chức năng thận khác nhau để xác định mức liều có thể đạt được tỉ lệ % T > MIC cần thiết và AUC tương tự như ở người có chức năng thận bình thường. Cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng (xem liều lượng và cách dùng của bệnh nhân suy thận)

**Bệnh nhân suy gan:** Dược động học của doripenem ở bệnh nhân suy gan chưa được xác định. Vì doripenem không chuyển hóa ở gan, dược động học của doripenem được cho là

không bị ảnh hưởng ở bệnh nhân suy gan. (xem liều lượng và cách dùng ở bệnh nhân suy gan).

**Bệnh nhân cao tuổi:** Ảnh hưởng của tuổi tác đối với dược động học của doripenem đã được đánh giá trên các đối tượng khỏe mạnh ở cả nam và nữ, tuổi  $\geq 66$ . AUC của doripenem tăng 49% trên người cao tuổi khi so sánh với người trẻ. Sự thay đổi này được giải thích chủ yếu bởi sự thay đổi độ thanh thải creatinin liên quan đến tuổi tác. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bình thường (ở lứa tuổi của họ).

**Giới tính:** Ảnh hưởng của giới tính đến dược động học của doripenem đã được đánh giá trên người khỏe mạnh, cả nam và nữ. AUC của doripenem ở nữ cao hơn 13% so với nam. Không cần điều chỉnh liều dựa vào giới tính.

**Chủng tộc:** Ảnh hưởng của chủng tộc đến dược động học của doripenem được kiểm định thông qua phân tích dược động học của các đối tượng. Không có sự khác biệt đáng kể về độ thanh thải trung bình của doripenem giữa các nhóm chủng tộc khác nhau, vì vậy không cần điều chỉnh liều theo chủng tộc.

**Tương tác thuốc:** Probenecid cạnh tranh với doripenem trong thải trừ tích cực ở ống thận, vì thế làm giảm độ thanh thải qua thận của doripenem. Probenecid tăng AUC của doripenem khoảng 75% và thời gian bán hủy huyết tương khoảng 53%.

Các nghiên cứu *in vitro* trên tế bào gan và microsomes gan người cho thấy doripenem không ức chế các isoenzyme chủ yếu của cytochrom P450. Vì vậy, doripenem sẽ không ức chế sự chuyển hóa của các chất chuyển hóa theo đường này để có thể gây ảnh hưởng trên lâm sàng. doripenem cũng không gây cảm ứng enzym gan dựa trên các nghiên cứu *in vitro* trên tế bào gan người nuôi cấy. Theo dõi sử dụng đồng thời doripenem và valproic acid, nồng độ trong huyết thanh của valproic acid giảm nhanh chóng (nồng độ dưới đường cong giảm đến 63%). Điều này cũng phù hợp với các báo cáo của các trường hợp khi dùng carbapenems khác, nơi nồng độ valproic acid trong huyết thanh giảm khi dùng đồng thời với carbapenem. Sự tương tác này dẫn đến làm giảm dưới mức điều trị của acid valproic ở người tình nguyện khỏe mạnh. Dược động học của doripenem không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với acid valproic (xem tương tác thuốc).

## 14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ

## 15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

### Điều kiện bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

### Hỗn dịch đã được hoàn nguyên

Sau khi đã hoàn nguyên với nước cất pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% pha tiêm, hỗn dịch doripenem trong ống thuốc có thể giữ được trong 1 giờ ở điều kiện dưới 25°C trước khi chuyển sang và pha loãng trong túi dịch truyền.

### Truyền tĩnh mạch

Cần tuân thủ kỹ thuật vô trùng trong quá trình chuẩn bị dung dịch truyền tĩnh mạch. Sau khi pha loãng với nước muối sinh lý hoặc dung dịch dextrose 5%, dịch truyền doripenem bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C hoặc trong tủ lạnh cần được sử dụng trong thời gian qui định như trong bảng dưới đây.

**Bảng: Bảo quản dung dịch truyền pha trong nước muối sinh lý hoặc dung dịch dextrose 5%**

Dung môi	Thời gian ổn định (giờ)	
	Nhiệt độ phòng (dưới 25°C)	2 - 8°C (tủ lạnh)
Nước muối sinh lý	12	72*
Dung dịch dextrose 5% <sup>+</sup>	4	24*

\* Ngay sau khi lấy ra khỏi tủ lạnh, dịch truyền phải được dùng trong thời gian thuốc đạt được độ ổn định ở nhiệt độ phòng, với điều kiện tổng thời gian để trong tủ lạnh, thời gian để thuốc trở lại nhiệt độ phòng và thời gian truyền thuốc không vượt quá thời gian đạt độ ổn định trong tủ lạnh.

+ Không truyền thuốc pha chế với dung dịch dextrose 5% kéo dài trong thời gian hơn 1 giờ.

**Hạn dùng**

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

**Tiêu chuẩn chất lượng**

Nhà sản xuất.

**16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

Cơ sở sản xuất: **Eugia Pharma Specialities Limited**

Địa chỉ: Unit 2, A -1128, RIICO Industrial Area, Phase III, Bhiwadi-301019, District. Alawar, Rajasthan, India (Ấn Độ).

