

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 08/6/17

113x42x73

Doripenem for Injection 500mg
DORVO
500mg
For I.V. Infusion

Rx
Doripenem
for Injection
500mg
DORVO
500mg

For I.V. Infusion

Single Dose Vial



Rx
Doripenem
for Injection
500mg
DORVO
500mg

Rx Thuốc kê đơn - Đóng gói Hộp 1 lọ
DORVO (Thuốc tiêm Doripenem 500mg)
SDK: VN-XXXX-XX
Đường dùng: Truyền tĩnh mạch
Chống chỉ định: Chống chỉ định, liều dùng, cách dùng, Dấu hiệu lâm sàng, tác dụng phụ, tương tác thuốc, lưu ý khi dùng
Số lô SX, NSX, HD, Xem "Batch No.", "Mfg. Date", "Exp. Date" trên bao bì.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và độ ẩm.
Dro thuốc tránh xa tầm tay trẻ em.

Các thông tin khác xin đọc hướng dẫn sử dụng kèm theo.



Sản xuất tại Ấn Độ bởi / Mfg. in India, by:
UNITED BIOTECH (P) LIMITED
Bagbania, Baddi-Nalagarh Road,
Distt. Solan (HP) - 174 101

DNINK



**Doripenem
for Injection
500mg
DORVO**

500mg

For I.V. Infusion

Single Dose Vial



**Doripenem
for Injection
500mg
DORVO**

500mg

COMPOSITION

Each vial contains:
Doripenem Monohydrate
eq. to Doripenem 500mg

Dosage & Administration: As directed by the Physician. Please read accompanying leaflet for detailed dosage, directions for use and precautions.

Storage: Store at temperature not exceeding 30°C. Protect from light & moisture.

Discard any unused portion.
Keep out of the reach of children.

Mfg. Lic. No. :

Batch No. :

Mfg. Date :

Exp. Date :

Composition

Each vial contains:
Doripenem Monohydrate
eq. to Doripenem 500mg

Dosage & Administration: As directed by the Physician. Please read accompanying leaflet for detailed dosage, directions for use and precautions.

Storage: Store at temperature not exceeding 30°C. Protect from light & moisture.

"SCHEDULE H1" DRUG - WARNING:

- It is dangerous to take this preparation except in accordance with the medical advice.
- Not to be sold by retail without the prescription of a Registered Medical Practitioner.

**Doripenem for
Injection 500mg
DORVO**

500mg

For I.V. Infusion
Single Dose Vial

Caution: This injection should not be used if contains visible particulate matter after reconstitution.



Discard any unused portion.
Keep out of the reach of children.
Mfg. Lic. No. :
Batch No. :
Mfg. Date :
Exp. Date :
Mfd. in India by :
UNITED BIOTECH (P) LIMITED
Bagania, Baddi-Nalagarh Road,
Distt. Solan (HP) - 174 101

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Thuốc này chỉ bán theo đơn của Bác sỹ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Hỏi Bác sỹ hoặc Dược sỹ để biết thêm thông tin chi tiết.

DORVO

(Thuốc tiêm Doripenem 500mg)

THÀNH PHẦN: Mỗi lọ chứa:

Doripenem Monohydrat tương đương với Doripenem 500mg

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ

DẠNG BẢO CHẾ: Bột pha tiêm

MÔ TẢ

Dorvo chứa doripenem là một kháng sinh tổng hợp phổ rộng thuộc nhóm carbapenem

Có liên quan cấu trúc với kháng sinh beta-lactam. Tên hóa học cho doripenem monohydrat là (4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-[[[aminosulfonyl]amino]methyl]-3pyrrolidinyl]thio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo [3.2.0] hept-2-ene-2-carboxylic monohydrat.

Công thức phân tử của nó là $C_{15}H_{24}N_4O_6S \cdot 2H_2O$.

DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Doripenem là kháng sinh beta-lactam nhóm carbapenem. Doripenem có hoạt tính diệt khuẩn bởi tác dụng ức chế sinh tổng hợp vách tế bào vi khuẩn.

Doripenem bất hoạt nhiều protein gắn kết với penicilin thiết yếu (PBPs) dẫn đến ức chế tổng hợp vách tế bào, sau đó gây chết tế bào. Ái lực lớn nhất của nó trong *Staphylococcus aureus* là đối với PBPs 1, 2 và 4. Ở *Escherichia coli* và *P. aeruginosa* doripenem liên kết với PBP 2 là chất có vai trò trong việc duy trì hình dạng tế bào, cũng như với PBPs 3 và 4 trong *P. aeruginosa*.

Chứng vi khuẩn nhạy cảm

Vi khuẩn gram dương hiếu khí

Enterococcus faecalis^{**}

Staphylococcus aureus (chứng nhạy cảm với methicillin)^{**}

Staphylococcus spp. (chứng nhạy cảm với methicillin)[^]

Streptococcus pneumoniae^{*}

Streptococcus spp.

Vi khuẩn gram âm hiếu khí

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae^{*}

Haemophilus influenzae^{*}

Escherichia coli^{*}

*Klebsiella pneumoniae**

Klebsiella oxytoca

Morganella morganii

*Proteus mirabilis**

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Salmonella spp.

Serratia marcescens

Shigella spp.

Vi khuẩn yếm khí

*Bacteroides fragilis**

*Bacteroides caccae**

Bacteroides ovatus

*Bacteroides uniformis**

*Bacteroides thetaiotaomicron**

*Bacteroides vulgatus**

Bilophila wadsworthia

Peptostreptococcus magnus

*Peptostreptococcus micros**

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Sutterella wadsworthensis

Các vi khuẩn có vấn đề về đề kháng thu nhận

*Acinetobacter baumannii**

Acinetobacter spp.

Burkholderia cepacia^{S+}

*Pseudomonas aeruginosa**

Vi khuẩn đề kháng

Vi khuẩn gram dương hiếu khí

Enterococcus faecium

Vi khuẩn gram âm hiếu khí

Stenotrophomonas maltophilia

Legionella spp.

Ghi chú:

* hiệu quả của doripenem trên các vi khuẩn này đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng

^S vi khuẩn nhạy cảm trung bình với doripenem

⁺ vi khuẩn với khả năng đề kháng thu nhận > 50%

[^] tất cả staphylococci kháng methicillin được xem là kháng doripenem

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các giá trị C_{max} trung bình và $AUC_{0-\infty}$ của doripenem trong các nghiên cứu ở người khỏe mạnh sau khi dùng 500 mg hơn 1 giờ lần lượt tương ứng khoảng 23 ig / ml và 36 ig.h / ml. Các C_{max} trung bình và $AUC_{0-\infty}$ của doripenem từ các nghiên cứu trên người khỏe mạnh sau khi sử dụng 500mg và 1g

hơn 4 giờ lần lượt tương ứng khoảng 8 ig / ml và 17 ig / ml, và 34 ig.h / ml và 68 ig.h / ml. Không có sự tích lũy của doripenem sau khi truyền tĩnh mạch nhiều lần với 500mg hoặc 1g dùng mỗi 8 giờ trong 7 đến 10 ngày ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Dược động lực học của liều đơn Doripenem sau khi tiêm truyền 4 giờ ở người lớn bị xơ nang cũng phù hợp với người không mắc chứng bệnh này.

Phân bố: Liên kết của doripenem với protein huyết tương trung bình xấp xỉ 8,1% và độc lập với nồng độ trong huyết tương. Khối lượng phân bố ở trạng thái ổn định là khoảng 16,8 L, tương tự như khối lượng dịch ngoại bào ở con người. Doripenem thâm nhập tốt vào một số chất dịch cơ thể và các mô chẳng hạn như mô tử cung, dịch sau phúc mạc, mô tuyến tiền liệt, mô tủy mật và nước tiểu.

Chuyển hóa: Doripenem được chuyển hóa thành chất chuyển hóa vòng mở không hoạt tính trên vi sinh vật xảy ra chủ yếu thông qua men dehydropeptidase-I. Doripenem ít hoặc không có trải qua tiến trình chuyển hóa trung gian Cytochrome P450 (CYP450). Trong nghiên cứu *in vitro* đã xác định doripenem không ức chế hoặc kích hoạt các đặc tính của đồng dạng CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 hoặc 3A4.

Thải trừ: Doripenem được thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải trung bình giai đoạn cuối trong huyết tương của doripenem ở thanh niên khỏe mạnh là khoảng 1 giờ và độ thanh thải trong huyết tương là khoảng 15,9 l / giờ. Độ thanh thải trung bình qua thận là 10,3 l / giờ. Tầm quan trọng của giá trị này gắn liền sự sụt giảm đáng kể trong việc bài tiết của doripenem khi dùng đồng thời với probenecid, cho thấy rằng doripenem phải trải qua lọc cầu thận, bài tiết ống thận và tái hấp thu. Ở người trưởng thành trẻ khỏe mạnh dùng liều đơn 500mg Doripenem, 71% và 15% liều dùng được thu hồi trong nước tiểu tương ứng dưới dạng hoạt chất không thay đổi và chất chuyển hóa vòng mở. Sau khi dùng liều đơn 500mg doripenem phóng xạ cho thanh niên khỏe mạnh, ít hơn 1% tổng hoạt tính phóng xạ được phục hồi trong phân. Dược động học của doripenem là tuyến tính trên phạm vi liều 500 mg đến 2 g tiêm truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ và 500 mg đến 1 g tiêm truyền tĩnh mạch hơn 4 giờ.

Suy thận: Sau liều duy nhất 500mg của Doripenem, AUC của doripenem tăng 1,6 lần, 2,8 lần và 5,1 lần ở những bệnh nhân suy thận có mức độ nhẹ (CrCl 51-79 ml / phút), trung bình (CrCl 31-50 ml / phút) và nặng (điều chỉnh liều CrCl Doripenem là cần thiết ở những bệnh nhân tiếp nhận liệu pháp thay thế thận liên tục. Trong một nghiên cứu, trên 12 đối tượng mắc bệnh thận giai đoạn cuối truyền tĩnh mạch với liều duy nhất 500 mg doripenem trong 1 giờ, tác dụng toàn thân đối với doripenem và doripenem-M-1 tăng hơn so với người khỏe mạnh. Lượng doripenem và doripenem-M-1 bị thải bỏ trong một phiên lọc máu tĩnh mạch – tĩnh mạch liên tục (CVVH) 12 giờ tương ứng khoảng 28% và 10% liều. và trong thời gian một 12 giờ phiên thẩm tách máu tĩnh mạch – tĩnh mạch liên tục (CVVHDF)- tương ứng khoảng 21% và 8% liều. Khuyến cáo định liều cho bệnh nhân điều trị thay thế thận liên tục phải được thực hiện để doripenem đạt được mức tác dụng toàn thân tương tự như đối với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường khi truyền doripenem 500 mg trong 1 giờ, để duy trì nồng độ doripenem trên mức nồng độ ức chế thấp nhất 1 mg / l trong ít nhất 35% thời gian dùng thuốc và để duy trì biểu hiện của doripenem và chất chuyển hóa doripenem-M-1 dưới mức biểu hiện quan sát được ở người khỏe mạnh khi truyền 1 giờ với 1 g doripenem sau mỗi 8 giờ. Những khuyến nghị liều lượng rút ra từ các dữ liệu lâm mô hình với các đối tượng mắc bệnh thận giai đoạn cuối nhận điều trị thay thế thận liên tục và từ việc xem xét khả năng gia tăng độ thanh thải không qua thận của các carbapenem ở bệnh nhân suy thận cấp so với những bệnh nhân bị suy thận mãn tính. Doripenem-M-1 thải trừ chậm ở nhóm bệnh nhân này và thời gian bán hủy (và AUC) chưa được xác định một cách thỏa đáng. Vì vậy, có lẽ không loại trừ những thể hiện đạt được ở những bệnh nhân được điều trị thay thế thận liên tục sẽ cao hơn so với dự kiến và do đó cao hơn so với tác dụng của chất chuyển hóa đã được quan sát khi truyền 1 giờ với 1 g doripenem sau mỗi 8 giờ ở người khỏe mạnh. Các hệ quả *in vivo* về những biểu hiện gia tăng của chất chuyển hóa vẫn chưa biết vì đang thiếu dữ liệu về tác dụng dược lý, ngoại trừ các hoạt tính kháng vi sinh vật. Nếu liều doripenem được tăng cao hơn liều khuyến cáo đối với các ca điều trị thay thế thận liên tục, những tác dụng toàn thân của chất chuyển hóa doripenem-M-1 thậm chí được tăng thêm nữa. Tác dụng toàn thân của doripenem và doripenem-M-1 về căn bản được gia tăng ở đối tượng mắc bệnh thận giai đoạn cuối nhận thẩm tách máu so với người khỏe mạnh. Trong một

ngiên cứu trên sáu đối tượng có bệnh thận giai đoạn cuối đã truyền tĩnh mạch liều duy nhất 500mg doripenem, số lượng doripenem và doripenem-M-1 bị thải bỏ trong phiên thẩm tách máu 4 giờ tương ứng khoảng (46% và 6% liều dùng). Không có đủ thông tin để đưa ra khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân thẩm tách máu hoặc các phương pháp thẩm phân khác hơn là điều trị thay thế thận liên tục.

Suy gan: Dược động học của doripenem ở những bệnh nhân bị suy gan chưa được thành lập. Vì doripenem không thực hiện chuyển hóa qua gan, dược động học của Doripenem không được dự kiến sẽ gây ảnh hưởng trên bệnh nhân suy gan.

Người cao tuổi: Những tác động của tuổi tác trên dược động học của doripenem được đánh giá ở nam giới lớn tuổi khỏe mạnh và đối tượng nữ (66-84 tuổi). AUC của Doripenem tăng 49% ở người già so với người trẻ tuổi. Những thay đổi này chủ yếu là do sự thay đổi về chức năng thận liên quan đến tuổi tác. Điều chỉnh liều là không cần thiết ở những bệnh nhân cao tuổi, ngoại trừ trong trường hợp suy thận mức trung bình đến nặng.

Giới tính: Ảnh hưởng của giới tính trên dược động học của doripenem được đánh giá ở nam giới khỏe mạnh và đối tượng nữ. AUC của Doripenem ở phụ nữ cao hơn 15% so với nam giới. Không cần phải chỉnh liều theo giới tính.

CHỈ ĐỊNH

Doripenem được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn sau đây ở người lớn

- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng bao gồm cả viêm bể thận

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều khuyến cáo của doripenem là 500 mg mỗi 8 giờ truyền tĩnh mạch vào tĩnh mạch thông liên tục. Liều khuyến cáo, cách dùng cho bệnh nhiễm trùng như dưới đây:

Liều dùng của DORIPENEM khi nhiễm khuẩn				
Nhiễm khuẩn	Liều dùng	Tần suất	Thời gian truyền (giờ)	Thời gian duy trì
Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng	500 mg	Q8 giờ	1	5-14 ngày**
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng bao gồm cả viêm bể thận	500 mg	Q8 giờ	1	10 ngày **§
** Thời gian duy trì bao gồm cả khoảng chuyển đổi sang liệu pháp uống thích hợp, sau khi dùng liệu pháp tiêm tối thiểu 3 ngày, một khi cải thiện lâm sàng được chứng minh. § Thời gian duy trì có thể mở rộng lên đến 14 ngày đối với bệnh nhân đồng thời bị nhiễm khuẩn máu.				

Bệnh nhân nhi

Không có kinh nghiệm sử dụng thuốc ở trẻ em.

Những bệnh nhân suy chức năng thận

Liều doripenem dưới đây nên sử dụng cho bệnh nhân suy chức năng thận:

Liều dùng của Doripenem ở bệnh nhân suy thận

Ước tính CrCl (mL / min)	Phác đồ liều khuyến cáo của DORIPENEM
> 50	Không cần thiết điều chỉnh liều lượng
≥ 30 đến ≤ 50 (Suy thận mức trung bình)	250 mg tiêm tĩnh mạch (trên 1 giờ) mỗi 8 giờ

> 10 to < 30 (Suy thận mức nặng)	250 mg tiêm tĩnh mạch (trên 1 giờ) mỗi 12 giờ
----------------------------------	---

Những bệnh nhân đang lọc máu

Doripenem có khả năng thẩm tách máu; Tuy nhiên, không có đủ thông tin để đưa ra khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần thiết điều chỉnh liều chỉ dựa trên tuổi tác của bệnh nhân có chức năng thận bình thường so với tuổi của họ.

Những bệnh nhân suy chức năng gan:

Không cần thiết điều chỉnh liều.

Cách dùng

Doripenem được dùng tiêm truyền tĩnh mạch hơn 1 hoặc 4 giờ.

Pha chế dung dịch

- Doripenem không chứa chất bảo quản kim khuẩn. Kỹ thuật vô trùng phải được tuân thủ trong quá trình pha chế dung dịch tiêm truyền.

- Các sản phẩm thuốc tiêm nên kiểm tra bằng mắt đối với tiểu phân và sự biến màu của dung dịch và lọ thuốc bất cứ khi nào trước khi sử dụng. Dịch truyền Doripenem trong suốt, từ không màu đến hơi vàng. Biến đổi màu sắc trong giới hạn này không ảnh hưởng đến hoạt lực của sản phẩm

Pha chế liều 500 mg Doripenem sử dụng lọ chứa 500 mg thuốc

- Hoàn nguyên lọ 500 mg thuốc với 10 ml nước vô khuẩn pha tiêm hoặc natri clorid tiêm 0,9% (nước muối sinh lý) và lắc nhẹ để tạo thành một hỗn dịch. Nồng độ sau khi pha là khoảng 50 mg / mL. **THẬN TRỌNG: HỖN DỊCH PHA CHẾ KHÔNG DÙNG TIÊM TRỰC TIẾP.**

- Rút hỗn dịch bằng cách sử dụng một ống tiêm có kim cỡ 21 và thêm nó vào một túi dịch truyền có chứa 100 ml nước muối sinh lý hoặc dextrose 5%; lắc nhẹ nhàng cho đến khi trong suốt. Nồng độ dung dịch tiêm truyền cuối cùng là khoảng 4,5 mg / mL.

Pha chế liều 250 mg Doripenem sử dụng lọ chứa 500 mg thuốc

- Hoàn nguyên lọ chứa 500 mg thuốc với 10 ml nước vô khuẩn pha tiêm hoặc natri clorid tiêm 0,9% (nước muối sinh lý) và lắc nhẹ để tạo thành hỗn dịch. Nồng độ sau khi pha chế khoảng 50 mg / mL. **THẬN TRỌNG: HỖN DỊCH PHA CHẾ KHÔNG DÙNG TIÊM TRỰC TIẾP**

Rút hỗn dịch bằng cách sử dụng một ống tiêm có kim cỡ 21 và thêm nó vào một túi dịch truyền chứa 100 ml nước muối sinh lý hoặc dextrose 5%; lắc nhẹ nhàng cho đến khi dung dịch trong suốt.

- Rút hỗn dịch bằng cách sử dụng một ống tiêm có kim cỡ 21 và thêm nó vào một túi dịch truyền có chứa 100 ml nước muối sinh lý hoặc dextrose 5%; lắc nhẹ nhàng cho đến khi dung dịch trong suốt.

- Rút 55 ml dung dịch này khỏi túi và loại bỏ.

- Truyền phần dung dịch còn lại, trong đó có chứa 250 mg (khoảng 4,5 mg / mL).

Khả năng tương thích

Tính tương thích của doripenem với các thuốc khác chưa được thiết lập. Doripenem không được trộn lẫn với hoặc thêm vào dung dịch có chứa các loại thuốc khác.

Bảo quản các dung dịch sau khi pha chế

Sau khi pha chế với nước vô khuẩn pha tiêm hoặc natri clorid tiêm 0,9% (nước muối sinh lý), hỗn dịch doripenem trong lọ có thể được bảo quản trong vòng 1 giờ trước khi chuyển và pha loãng trong túi truyền dịch.

Sau pha loãng hỗn dịch với nước muối sinh lý hoặc 5% dextrose, dịch truyền Doripenem được lưu trữ ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh nên được thực hiện theo bảng dưới đây

Thời gian bảo quản và tính ổn định của dung dịch tiêm truyền được pha chế bằng nước muối sinh lý hoặc Dextrose 5%

Dịch truyền được pha	Thời gian ổn định ở nhiệt độ	Thời gian ổn định ở 2-8°C (tủ
----------------------	------------------------------	-------------------------------

chế trong	phòng (bao gồm thời gian bảo quản ở nhiệt độ phòng và truyền dịch)	lạnh) (bao gồm thời gian bảo quản trong tủ lạnh và truyền dịch)
Nước muối sinh lý	12 giờ	72 giờ
Dextrose 5%	4 giờ	24 giờ

Hỗn dịch Doripenem hoặc dịch truyền Doripenem không được đông lạnh.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Doripenem chống chỉ định ở những bệnh nhân được biết quá mẫn nghiêm trọng với doripenem hoặc các loại thuốc khác trong cùng một họ hoặc ở những bệnh nhân đã chứng minh phản ứng sốc phản vệ với beta-lactam

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Phản ứng quá mẫn

Quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (sốc phản vệ) và phản ứng da nghiêm trọng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng kháng sinh beta-lactam. Những phản ứng này thường xảy ra ở những người có tiền sử nhạy cảm với các chất gây dị ứng. Trước khi điều trị với doripenem được bắt đầu, nên thực hiện thăm tra cẩn thận để xác định xem bệnh nhân có phản ứng quá mẫn cảm trước đó với các carbapenem khác, cephalosporin, penicilin hoặc chất gây dị ứng khác. Nếu sản phẩm này được sử dụng cho bệnh nhân dị ứng với penicillin hay beta-lactam khác, nên cân trọng vì quá mẫn chéo giữa kháng sinh beta-lactam đã được ghi chép rõ ràng.

Nếu phản ứng dị ứng với doripenem xảy ra, ngừng thuốc. Phản ứng quá mẫn cấp tính (sốc phản vệ) nghiêm trọng cần phải điều trị khẩn cấp với epinephrin và các biện pháp cấp cứu khác, bao gồm thở oxy, truyền dịch IV, kháng histamin IV, corticosteroid, các amin tăng huyết áp và kiểm soát đường hô hấp, như là chỉ định lâm sàng.

Động kinh, co giật

Động kinh đã được báo cáo trong quá trình điều trị với các carbapenem, bao gồm doripenem. Co giật trong các thử nghiệm lâm sàng với doripenem xảy ra phổ biến nhất ở những người có sẵn rối loạn trên hệ thần kinh trung ương (ví dụ đột quỵ hoặc tiền sử động kinh), tổn thương chức năng thận và ở liều lớn hơn 500 mg.

Tương tác với Acid valproic

Do có sự tương tác thuốc, bệnh nhân bị rối loạn co giật có kiểm soát với acid valproic hoặc Natri valproat sẽ có nguy cơ cao cơn động kinh đột phát khi được điều trị đồng thời với doripenem. Liệu pháp điều trị thay thế kháng khuẩn nên được xem xét cho những bệnh nhân đang dùng acid valproic hoặc Natri valproat. Nếu doripenem cần thiết sử dụng, điều trị chống co giật bổ sung nên được xem xét.

Tiêu chảy kết hợp nhiễm *Clostridium difficile*

Tiêu chảy kết hợp nhiễm *Clostridium difficile* (CDAD) đã có báo cáo với gần như tất cả các tác nhân kháng khuẩn và có thể dao động trong mức độ nghiêm trọng từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong.

Điều trị với các tác nhân kháng khuẩn làm thay đổi hệ thực vật bình thường của đại tràng và có thể gây tăng sinh quá mức của *C. difficile*.

C. difficile sản xuất độc tố A và B góp phần vào sự phát sinh bệnh CDAD. Các chủng *C. difficile* sản sinh độc tố gây tăng bệnh tật và tử vong, vì các bệnh nhiễm khuẩn này có thể khó điều trị bằng kháng sinh và có thể đòi hỏi giải phẫu ruột kết. CDAD phải được cân nhắc kỹ đối với tất cả bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Lịch sử chi tiết y khoa rất cần thiết vì CDAD đã có báo cáo vẫn xảy ra qua hai tháng sau khi sử dụng thuốc kháng khuẩn.

Nếu bệnh CDAD bị nghi ngờ hoặc đã xác định do sử dụng kháng sinh liên tục không trực tiếp diệt *C. difficile* có lẽ cần phải ngưng thuốc. Dùng chất lỏng thích hợp và kiểm soát điện giải, bổ sung protein, kháng sinh điều trị *C. difficile* và chẩn đoán phẫu thuật nên được thiết lập như là một chỉ định lâm sàng.

Phát triển vi khuẩn kháng thuốc

Kê đơn doripenem trong các ca không có bằng chứng hay nghi ngờ có khả năng nhiễm khuẩn thì không có lợi cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển các vi khuẩn kháng thuốc.

Viêm phổi bằng thuốc xông

Khi doripenem được sử dụng qua đường hô hấp để nghiên cứu, viêm phổi đã xảy ra, doripenem không được sử dụng theo cách dùng này.

Ở bệnh nhân bị viêm phổi do thở máy

Thuốc có thể làm tăng tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân bị viêm phổi do thở máy.

Nhi khoa

An toàn và hiệu quả ở những bệnh nhi chưa được thiết lập

Lão khoa

Thuốc này được biết về căn bản là bài tiết qua thận và nguy cơ phản ứng phụ với thuốc có thể lớn hơn ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm hoặc tăng ure huyết trước thận. Do người già có nhiều khả năng đã giảm chức năng thận hoặc tăng ure huyết trước thận, cần thận trọng trong việc lựa chọn liều và có lẽ hữu ích trong việc giám sát chức năng thận.

Bệnh nhân bị suy thận

Điều chỉnh liều là cần thiết ở những bệnh nhân suy chức năng thận vừa hoặc nặng. Đối với những bệnh nhân như vậy nên giám sát chức năng thận.

PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Mang thai: Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát ở phụ nữ mang thai. Vì các nghiên cứu sinh sản trên động vật không luôn luôn tiên đoán phản ứng của con người, thuốc này chỉ nên sử dụng trong quá trình mang thai khi thật cần thiết.

Các bà mẹ cho con bú: Người ta không biết liệu thuốc có bài tiết trong sữa mẹ. Bởi vì có nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ, nên thận trọng khi doripenem được dùng ở phụ nữ cho con bú.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Dựa trên các báo cáo về phản ứng không mong muốn của thuốc cho thấy các phản ứng này không liên quan đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: nấm candida miệng, nhiễm mẩn âm hộ, tăng vi khuẩn đề kháng, viêm phổi khi dùng dạng hít.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu

Rối loạn hệ thống miễn dịch: Phản ứng quá mẫn, sốc phản vệ.

Rối loạn hệ thống thần kinh: Nhức đầu, động kinh.

Rối loạn mạch máu: Viêm tĩnh mạch

Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy, viêm đại tràng *C. difficile*

Rối loạn gan-mật: Men gan tăng

Rối loạn da và mô dưới da: Ngứa, phát ban

Thông báo cho Bác sỹ của bạn bất kỳ tác dụng không mong muốn nào xảy ra liên quan tới việc sử dụng thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Probenecid: Probenecid cạnh tranh với Doripenem đối với việc bài tiết ở ống thận và làm giảm độ thanh thải qua thận của Doripenem, do đó làm tăng AUC của doripenem và thời gian bán hủy trong huyết tương. Sử dụng đồng thời probenecid với doripenem không được khuyến cáo.

Acid valproic: Dùng đồng thời doripenem và acid valproic làm giảm đáng kể nồng độ acid valproic trong huyết thanh dưới khoảng trị liệu đã được chứng minh. Các mức giảm acid valproic có thể dẫn đến kiểm soát không thích đáng cơn động kinh. Trong một nghiên cứu tương tác, nồng độ trong huyết thanh của acid valproic đã giảm rõ rệt (AUC đã giảm 63%), sau khi dùng đồng thời doripenem và acid valproic. Sự tương tác có khởi đầu nhanh chóng. Vì khi bệnh nhân được cho dùng chỉ có bốn liều doripenem, nồng độ acid valproic giảm thêm có thể không ngăn chặn được khi còn sử dụng đồng thời.

Việc giảm nồng độ acid valproic cũng đã có báo cáo khi dùng chung với các tác nhân carbapenem khác, giảm 60 -100% nồng độ acid valproic đạt được trong khoảng hai ngày. Do đó liệu pháp kháng khuẩn thay thế hoặc chống co giật bổ sung khác cần được xem xét.

Cytochrome P450: Doripenem ít hoặc không qua chuyển hóa trung gian Cytochrome P450 (CYP450). Dựa trên nghiên cứu *in vitro* doripenem sẽ ức chế hoặc kích hoạt các đặc tính của CYP450 không thể xảy ra. Vì vậy, không xảy ra tương tác thuốc liên quan đến CYP450.

QUÁ LIỀU

Trong trường hợp quá liều, Doripenem nên ngưng và điều trị hỗ trợ chung cho đến khi thải bỏ qua thận diễn ra. Doripenem có thể được loại bỏ bằng liệu pháp thay thế thận liên tục hoặc thẩm tách máu. Tuy nhiên, không có thông tin về việc sử dụng một trong các phương pháp trị liệu để điều trị quá liều.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng và độ ẩm.

Để thuốc tránh xa tầm tay trẻ em.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn cho phép.

Tên cơ sở sản xuất:

United Biotech (P) Limited

Bagbania, Baddi-Nalagarh Road District -Solan (HP) 174101, Ấn Độ.

Cơ sở đăng ký thuốc

(Ký & đóng dấu)

Họ tên: Nguyễn Thị Thiện Hải

Chức danh: Giám đốc

CÔNG TY TNHH Y TẾ CÁNH CỬA VIỆT



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng