https://trungtamthuoc.com/

Rx

Thuốc bột pha tiêm

MIZAPENEM 0,25G

- Để xa tầm tay trẻ em.
- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Giữa tờ hướng dẫn sử dụng này trong quá trình sử dụng thuốc
- Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thành phần công thức thuốc (cho 1 lọ):

Thành phần dược chất:

Meropenem:.....0,250g

(dưới dạng meropenem trihydrat trộn natri carbonat vô khuẩn)

Thành phần tá dược:

Natri carbonat:.....0,048g

Dạng bào chế:

Thuốc bột pha tiêm. Thuốc bột tiêm đóng lọ thủy tinh, bột thuốc trong lọ khô tơi, màu trắng đến hơi vàng.

Chỉ định

Meropenem dùng đường tĩnh mạch (IV) được chỉ định ở người lớn và trẻ em hơn 3 tháng tuổi trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi một hay nhiều vi khuẩn nhạy cảm với meropenem trong trường hợp như sau:

- Viêm phổi và viêm phổi bệnh viện
- Nhiễm khuẩn đường niệu có biến chứng
- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng
- Nhiễm khuẩn phụ khoa, như viêm nội mạc tử cung và các bệnh lý viêm vùng chậu
- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng
- Viêm màng não
- Nhiễm khuẩn huyết
- Điều trị theo kinh nghiệm các trường hợp nghi ngờ nhiễm khuẩn ở người lớn bị sốt giảm bạch cầu theo đơn trị liệu hay phối hợp với các thuốc kháng virus hoặc thuốc kháng nấm.

Meropenem đơn trị liệu hay phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác đã được chứng minh là hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn hỗn hợp.

Meropenem dùng đường tĩnh mạch đã cho thấy hiệu quả trên bệnh nhân xơ hóa nang và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới mạn tính khi sử dụng như đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác. Vi khuẩn không phải luôn luôn được tiệt trừ hoàn toàn.

Chưa có kinh nghiệm sử dụng thuốc ở trẻ em giảm bạch cầu hay suy giảm miễn dịch nguyên phát hoặc thứ phát.

Liều dùng-cách dùng

** Liều dùng*

Người lớn

Liều lượng và thời gian điều trị tùy thuộc mức độ và loại nhiễm khuẩn cũng như tình trạng bệnh nhân.

Liều khuyến cáo mỗi ngày như sau:

- 500mg meropenem dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ trong điều trị viêm phổi, nhiễm khuẩn đường niệu, các nhiễm khuẩn phụ khoa như viêm nội mạc tử cung, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da.
- 1g meropenem dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ trong điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phúc mạc, các nghi ngờ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân giảm bạch cầu, nhiễm khuẩn huyết.
- Trong bệnh xơ hóa nang, liều lên đến 2g mỗi 8 giờ đã được sử dụng; đa số bệnh nhân được điều trị với liều 2g mỗi 8 giờ.
- Trong viêm màng não, liều khuyến cáo là 2g mỗi 8 giờ.
- Khi điều trị nhiễm khuẩn hay nghi ngờ nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, liều khuyến cáo ở người trưởng thành là ít nhất 1g mỗi 8 giờ (liều tối đa cho phép là 6g mỗi ngày chia làm 3 lần) và liều khuyến cáo ở trẻ em là ít nhất 20 mg/kg mỗi 8 giờ (liều tối đa cho phép là 120 mg/kg mỗi ngày chia làm 3 lần).

Cũng như các thuốc kháng sinh khác, cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng meropenem đơn trị liệu trong trường hợp nhiễm khuẩn hay nghi ngờ nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* đường hô hấp dưới trầm trọng.

Khuyến cáo nên thường xuyên thử nghiệm độ nhạy cảm của thuốc khi điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa*.

Dữ liệu an toàn sử dụng khi dùng liều tiêm tĩnh mạch 2g còn hạn chế.

Liều dùng cho bệnh nhân người lớn suy chức năng thận

Nên giảm liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <51 ml/phút theo hướng dẫn dưới đây:

Cột 1

Bảng 1: Tần suất các phản ứng ngoại ý (dữ liệu thu thập từ các thử nghiệm lâm sàng)[1]

Phân loại theo cơ quan	Tần suất	Phản ứng ngoại ý
Nhiễm khuẩn và nhiễm nấm cơ hội	Ít gặp	Nhiễm nấm Candida miệng và âm đạo
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Tăng tiểu cầu
	Ít gặp	Tăng bạch cầu ái toan, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Nhức đầu
	Ít gặp	Dị cảm
	Hiếm gặp	Co giật
Rối loạn dạ dày-ruột	Thường gặp	Tiêu chảy, ói mửa, buồn nôn, đau bụng
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Tăng men alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), tăng nồng độ alkaline phosphatase trong máu, tăng lactate dehydrogenase trong máu, tăng gamma-glutamyltransferase (GGT)
	Ít gặp	Tăng bilirubin trong máu
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban, ngứa
	Ít gặp	Mề đay
Rối loạn tổng quát và phản ứng tại nơi tiêm	Thường gặp	Viêm, đau
	Ít gặp	Viêm tĩnh mạch huyết khối

[1] 1999 Norrby SR và Gildon KM. Hồ sơ an toàn của Meropenem: đánh giá gần 5000 bệnh nhân được điều trị bằng Meropenem; Scand J Infect Dis 1999; 31:3-10 và Tóm tắt tích hợp về an toàn 1993.

Các phản ứng ngoại ý liệt kê dưới đây được ghi nhận từ các thử nghiệm lâm sàng sau khi lưu hành thuốc và các báo cáo tự phát. Tần suất các phản ứng được trình bày ở bảng 2: Tần suất các phản ứng ngoại ý được báo cáo (dữ liệu thu thập từ kết hợp thử nghiệm lâm sàng sau khi lưu hành thuốc và các báo cáo tự phát) sử dụng phân loại tần suất CIOMS III và sau đó liệt kê bởi MedDRA SOC và ở mức độ tham khảo. Tần suất xảy ra của các phản ứng ngoại ý được phân nhóm: rất thường gặp (≥1/10; ≥10%); thường gặp (≥1/100 đến <1/10; ≥1% đến <10%); ít gặp (≥1/1.000 đến <1/100; ≥0,1% đến <1%); hiếm gặp (≥1/10.000 đến <1/1.000; ≥0,01% đến <0,1%); rất hiếm gặp (<1/10.000; <0,01%).

Bảng 2: Tần suất các phản ứng ngoại ý được báo cáo (dữ liệu thu thập từ kết hợp thử nghiệm lâm sàng sau khi lưu hành thuốc và các báo cáo tự phát)

Phân loại theo cơ quan	Tần suất	Phản ứng ngoại ý
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Mất bạch cầu hạt
	Rất hiếm gặp	Thiếu máu tán huyết
Rối loạn hệ miễn dịch	Rất hiếm gặp	Phù mạch, biểu hiện của sốc phản vệ
Rối loạn dạ dày-ruột	Rất hiếm gặp	Viêm đại tràng giả mạc
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hiếm gặp	Hoại tử biểu bì gây nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng

Quá liều và xử trí

Quá liều không chú ý có thể xảy ra trong quá trình điều trị, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận. Theo các kinh nghiệm còn hạn chế trong quá trình lưu hành thuốc, phản ứng ngoại ý do quá liều cũng phù hợp với các phản ứng ngoại ý được mô tả trong phần *Tác dụng không mong muốn*. Điều trị quá liều nên là điều trị triệu chứng, ở người bình thường, thuốc sẽ được nhanh chóng thải trừ qua thận; ở các bệnh nhân suy thận, thẩm phân máu sẽ loại trừ meropenem và các chất chuyển hóa.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam.

Mã ATC: J01DH02

Meropenem là kháng sinh nhóm carbapenem dùng đường tĩnh mạch, tương đối ổn định với dehydropeptidase-1 (DHP-1) ở người, do đó không cần thêm chất ức chế DHP-1.

Meropenem diệt khuẩn bằng cách cản trở quá trình tổng hợp thành tế bào vi

Cột 5

https://trungtamthuoc.com/

Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	Liều dùng (tính theo đơn vị liều 500 mg, 1g, 2g)	Tần suất sử dụng thuốc
26-50	Một đơn vị liều	Mỗi 12 giờ
10-25	Một đơn vị liều	Mỗi 12 giờ
<10	Một đơn vị liều	Mỗi 24 giờ

Meropenem thải trừ qua thẩm phân máu và lọc máu; nếu cần tiếp tục điều trị với meropenem, sau khi hoàn tất thẩm phân máu, khuyến cáo sử dụng một đơn vị liều (500mg, 1g, 2g) (tùy theo loại và mức độ nhiễm khuẩn) để đảm bảo nồng độ điều trị hiệu quả trong huyết tương.

Chưa có kinh nghiệm sử dụng meropenem cho bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc.

Liều dùng cho bệnh nhân người lớn suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bình thường hay độ thanh thải creatinine > 50 ml/phút.

Trẻ em

Trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi: liều khuyến cáo là 10-20 mg/kg mỗi 8 giờ tùy thuộc mức độ và loại nhiễm khuẩn, độ nhạy cảm của tác nhân gây bệnh và tình trạng bệnh nhân.

Trẻ em cân nặng trên 50 kg: khuyến cáo sử dụng liều như ở người lớn.

Liều khuyến cáo cho viêm màng não là 40 mg/kg mỗi 8 giờ.

Chưa có kinh nghiệm sử dụng thuốc cho trẻ em suy thận.

*** Cách dùng**

Nên tiêm tĩnh mạch meropenem trong khoảng 5 phút hay tiêm truyền tĩnh mạch từ 15 đến 30 phút. Dữ liệu an toàn sử dụng khi dùng liều tiêm tĩnh mạch 40mg/kg và liều tiêm tĩnh mạch 2g còn hạn chế.

Meropenem với các dạng trình bày có sẵn có thể dùng tiêm tĩnh mạch trong khoảng 5 phút hay truyền tĩnh mạch trong khoảng 15-30 phút.

Meropenem dùng tiêm tĩnh mạch nên được pha với nước vô khuẩn để tiêm (5ml cho mỗi 250mg Meropenem) cho dung dịch có nồng độ khoảng 50mg/ml. Dung dịch sau khi pha trong suốt, không màu hoặc màu vàng nhạt.

Meropenem dùng truyền tĩnh mạch có thể pha với các dịch truyền tương thích (50 đến 200ml).

Lưu ý khi bảo quản thuốc sau khi pha:

Pha dung dịch tiêm bằng cách hòa tan thuốc meropenem trong nước cất pha tiêm để thu được dung dịch có nồng độ 50 mg/ml. Độ ổn định hóa lý của dung dịch thuốc tiêm sau khi pha là 3 giờ ở nhiệt độ lên đến 25°C hay 16 giờ ở nhiệt độ lạnh (2-8°C).

Pha dung dịch tiêm truyền bằng cách hòa tan thuốc meropenem trong dung dịch tiêm truyền NaCl 0,9% hoặc dung dịch tiêm truyền glucose (dextrose) 5% để thu được dung dịch cuối có nồng độ từ 1 đến 20 mg/ml. Độ ổn định hóa lý của dung dịch tiêm truyền sau khi pha sử dụng NaCl 0,9% là 3 giờ ở nhiệt độ lên đến 25°C hoặc 24 giờ ở điều kiện bảo quản lạnh (2-8°C). Dung dịch sau khi pha meropenem trong Glucose (dextrose) 5% nên được sử dụng ngay lập tức.

Không đông lạnh dung dịch thuốc sau khi pha: Về mặt vi sinh học, trừ khi phương pháp mở nắp/pha dung dịch thuốc/pha loãng dung dịch thuốc loại trừ nguy cơ nhiễm vi sinh, sản phẩm nên được sử dụng ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay lập tức, tuân thủ thời gian và điều kiện bảo quản dung dịch sau khi pha là trách nhiệm của người sử dụng thuốc.

Chống chỉ định:

Mẫn cảm với hoạt chất hay bất kỳ thành phần tá dược.

Mẫn cảm với bất kỳ thuốc kháng khuẩn nhóm carbapenem khác.

Mẫn cảm trầm trọng (như là phản ứng phản vệ, phản ứng da nghiêm trọng) với bất kỳ thuốc kháng khuẩn nhóm beta-lactam khác (như là nhóm penicillin hay cephalosporin).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Có một số bằng chứng lâm sàng và cận lâm sàng về dị ứng chéo một phần giữa các kháng sinh carbapenem khác với các kháng sinh họ beta-lactam, penicilin và cephalosporin. Cũng như tất cả các kháng sinh họ betalactam, các phản ứng quá mẫn (nghiêm trọng và đôi khi tử vong) hiếm xảy ra. Trước khi bắt đầu điều trị với meropenem, nên hỏi kỹ bệnh nhân về tiền sử các phản ứng quá mẫn với các kháng sinh họ beta-lactam. Nên sử dụng thận trọng meropenem cho bệnh nhân có tiền sử quá mẫn này. Nếu phản ứng dị ứng với meropenem xảy ra, nên ngưng thuốc và có biện pháp xử lý thích hợp.

Khi sử dụng meropenem cho bệnh nhân bị bệnh gan cần theo dõi kỹ nồng độ transaminase và bilirubin.

Cũng như các kháng sinh khác, tăng sinh các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc có thể xảy ra và do đó, cần phải theo dõi bệnh nhân liên tục.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc trong trường hợp nhiễm trùng do các khuẩn sống. Sự thâm nhập dễ dàng qua thành tế bào vi khuẩn của thuốc, độ bền cao đối với hầu hết các serin β-lactamase trong huyết thanh và ái lực đáng kể với nhiều loại protein gắn kết với penicilin (multiple Penicillin Binding Proteins) giải thích tác động diệt khuẩn mạnh của meropenem đối với nhiều loại vi khuẩn kỵ khí và hiếu khí. Các nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) thường tương tự với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC). Đối với 76% vi khuẩn được thử nghiệm, tỷ số giữa MBC: MIC nhỏ hơn hoặc bằng 2.

Meropenem ổn định trong các thử nghiệm về độ nhạy cảm và có thể tiến hành các thử nghiệm này bằng các phương pháp thường quy. Các thử nghiệm *in vitro* cho thấy meropenem có tác động hiệp lực với nhiều thuốc kháng sinh khác. Meropenem đã được chứng minh có tác động hậu kháng sinh cả *in vitro* và *in vivo*.

Các tiêu chí về sự nhạy cảm với meropenem đã được khuyến cáo dựa trên dược động học, mối tương quan giữa kết quả lâm sàng và vi sinh học đối với dường kính kháng khuẩn và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) trên các vi khuẩn gây bệnh.

Phân loại	Phương pháp đánh giá	
	Đường kính vòng kháng khuẩn (mm)	MIC (mg/L)
Nhạy cảm	≥ 14	≤ 4
Nhạy cảm trung gian	12 - 13	8
Đề kháng	≤ 11	≥ 16

Phổ kháng khuẩn *in vitro* của meropenem bao gồm phần lớn các chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương, hiếu khí và kỵ khí quan trọng trên lâm sàng dưới đây:

Cơ chế đề kháng:

Cơ chế đề kháng của vi khuẩn đối với meropenem có thể là kết quả của một hay nhiều yếu tố: (1) giảm khả năng thấm của màng ngoài của tế bào vi khuẩn Gram âm (do giảm tổng hợp porin), (2) giảm ái lực của các protein gắn kết với penicilin (PBP) đích, (3) tăng hoạt động của các thành phần bơm ra ngoài, và (4) tổng hợp men β-lactamases ly giải carbapenem.

Nhiễm khuẩn cục bộ do vi khuẩn đề kháng carbapenem được ghi nhận ở một số vùng địa lý.

Nên sử dụng phương pháp chuẩn để xác định độ nhạy cảm với kháng sinh meropenem trong các thử nghiệm phân lập lâm sàng. Diễn giải kết quả thử nghiệm nên dựa trên bệnh cảnh nhiễm khuẩn tại địa phương và các hướng dẫn vi sinh học lâm sàng.

Phổ kháng khuẩn của meropenem bao gồm các chủng vi khuẩn sau, dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và hướng dẫn điều trị.

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương:

Enterococcus faecalis (lưu ý rằng *E. faecalis* có thể hiển thị tự nhiên độ nhạy cảm trung gian), *Staphylococcus aureus* (riêng chủng nhạy cảm với methicilin: cầu khuẩn kháng methicilin bao gồm MRSA là đề kháng với meropenem), chủng vi khuẩn *Staphylococcus* bao gồm *Staphylococcus epidermidis* (riêng chủng nhạy cảm với methicilin: cầu khuẩn kháng methicilin bao gồm MRSE là đề kháng với meropenem), *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* nhóm B), nhóm *Streptococcus milleri (S. anginosus, S. constellatus, và S. intermedius), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* nhóm A).

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm:

Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Neisseria meningitidis, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia marcescens.

Vi khuẩn kỵ khí:

Clostridium perfringens, Peptoniphilus asaccharolyticus, chủng *Peptostreptococcus* (kể cả *P. micros, P. anaerobius, P. magnus).*

Bacteroides caccae, Bacteroides fragilis, Prevotella bivia, Prevotella disiens.

Các chủng vi khuẩn mà việc đề kháng thuốc có thể là vấn đề: Vi khuẩn hiếu khí Gram dương:

Enterococcus faecium (E. *faecium* có thể hiển thị tự nhiên độ nhạy cảm trung gian thậm chí khi không có cơ chế đề kháng).

Các chủng vi khuẩn mà việc đề kháng thuốc có thể là vấn đề: Vi khuẩn hiếu khí Gram âm:

Chủng *Acinetobacter, Burkholderia cepacia, Pseudomonas aeruginosa.*

Các chủng vi khuẩn sẵn có sự đề kháng: Vi khuẩn hiếu khí Gram âm:

Stenotrophomonas maltophilia, chủng *Legionella.*

Các chủng vi khuẩn khác mà sẵn có sự đề kháng

Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumonia.

Các y văn công bố về vi sinh học đã mô tả độ nhạy cảm *in vitro* với

Cột 2

Cột 6

https://trungtamthuoc.com/

Staphylococcus đề kháng với methicilin.

Trên thực hành lâm sàng, cũng như tất cả các kháng sinh khác, viêm đại tràng giả mạc hiếm khi xảy ra khi sử dụng meropenem và có thể ở mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Vì vậy, cần thận trọng khi kê toa các thuốc kháng sinh cho bệnh nhân có tiền sử bệnh lý đường tiêu hóa, đặc biệt viêm đại tràng.

Điều quan trọng là cần xem xét chẩn đoán viêm đại tràng giả mạc khi bệnh nhân bị tiêu chảy liên quan đến sử dụng thuốc meropenem. Mặc dù các nghiên cứu cho thấy độc tố do *Clostridium difficile* sinh ra là một trong những nguyên nhân chính gây viêm đại tràng liên quan đến sử dụng các kháng sinh, cũng cần xem xét đến các nguyên nhân khác.

Hiếm gặp báo cáo co giật trong quá trình điều trị với carbapenem, bao gồm meropenem.

Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời meropenem với các thuốc có khả năng gây độc trên thận.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời acid valproic/natri valproate với meropenem. Meropenem có thể làm giảm nồng độ acid valproic huyết thanh, ở một số bệnh nhân, nồng độ acid valproic huyết thanh có thể thấp hơn nồng độ điều trị.

Sử dụng cho trẻ em

Hiệu quả và sự dung nạp đối với trẻ dưới 3 tháng tuổi chưa được xác lập; do đó, không khuyến cáo sử dụng meropenem cho trẻ dưới 3 tháng tuổi. Chưa có kinh nghiệm sử dụng thuốc cho trẻ em bị rối loạn chức năng gan hay thận.

Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Tính an toàn của meropenem đối với phụ nữ mang thai chưa được đánh giá. Các nghiên cứu trên động vật không ghi nhận tác động ngoại ý nào trên sự phát triển của bào thai. Tác động ngoại ý duy nhất quan sát được qua các thử nghiệm về khả năng sinh sản ở động vật là tăng tần suất sẩy thai ở khỉ ở nồng độ tiếp xúc cao gấp 13 lần nồng độ tiếp xúc ở người. Không nên sử dụng meropenem cho phụ nữ mang thai trừ khi lợi ích vượt trội các rủi ro có thể xảy ra cho bào thai. Nên có bác sĩ giám sát trực tiếp cho mọi trường hợp sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Meropenem được tìm thấy trong sữa động vật ở nồng độ rất thấp. Không nên sử dụng meropenem ở phụ nữ cho con bú trừ phi lợi ích vượt trội các rủi ro có thể xảy ra cho trẻ.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có nghiên cứu về khả năng lái xe và vận hành máy. Tuy nhiên, khi lái xe hay vận hành máy, cần lưu ý đến các triệu chứng nhức đầu, dị cảm, co giật đã được ghi nhận khi dùng thuốc meropenem.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Probenecid cạnh tranh với meropenem trong bài tiết chủ động qua ống thận và vì vậy ức chế sự bài tiết meropenem qua thận, gây tăng thời gian bán thải và nồng độ meropenem trong huyết tương. Khi không dùng chung với probenecid, meropenem đã có hoạt tính thích hợp và thời gian tác động đã đủ dài nên không khuyến cáo sử dụng đồng thời probenecid và meropenem.

Tiềm năng tác động của meropenem trên sự gắn kết với protein hoặc chuyển hóa của các thuốc khác chưa được nghiên cứu. Meropenem gắn kết với protein thấp (khoảng 2%), do đó tương tác với những hợp chất khác do sự phân tách khỏi protein trong huyết tương không dự kiến xảy ra.

Meropenem có thể làm giảm nồng độ acid valproic huyết thanh, ở một số bệnh nhân, nồng độ acid valproic huyết thanh có thể thấp hơn nồng độ điều trị.

Đã ghi nhận nồng độ acid valproic trong máu giảm khi dùng đồng thời với thuốc nhóm carbapenem, kết quả là giảm 60-100% nồng độ acid valproic trong khoảng 2 ngày. Do khởi phát nhanh và kéo dài quá trình làm giảm, việc sử dụng đồng thời meropenem ở các bệnh nhân đang sử dụng ổn định acid valproic được xem là không kiểm soát được và vì thế nên tránh phối hợp.

Meropenem đã được sử dụng đồng thời với các thuốc khác mà không có các tương tác bất lợi rõ ràng về dược lý. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu tương tác thuốc cụ thể ngoại trừ nghiên cứu với probenecid nêu trên.

Thuốc chống đông dạng uống

Sử dụng đồng thời kháng sinh với warfarin có thể làm tăng tác động chống đông của thuốc. Có nhiều báo cáo về việc tăng tác động chống đông của thuốc chống đông dạng uống bao gồm warfarin ở các bệnh nhân dùng đồng thời với thuốc kháng khuẩn. Nguy cơ có thể biến đổi tùy theo bệnh nhiễm khuẩn nền, tuổi tác và tổng trạng của bệnh nhân vì thế khó đánh giá sự đóng

Cột 3

meropenem của nhiều chủng vi khuẩn khác. Tuy nhiên, sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng của các kết quả *in-vitro* này vẫn chưa chắc chắn. Các khuyến cáo về sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng của các kết quả *in-vitro* nên được thu thập từ các bệnh cảnh nhiễm khuẩn tại địa phương, các chuyên gia vi sinh học lâm sàng và các hướng dẫn chuyên môn tại địa phương.

Meropenem có hoạt tính *in-vitro* chống lại nhiều chủng vi khuẩn đề kháng với các kháng sinh nhóm betalactam. Điều này được giải thích bởi sự nâng cao tính ổn định của thuốc đối với các men β-lactamase. Hoạt tính *in-vitro* chống lại các chủng vi khuẩn đề kháng với các phân nhóm kháng sinh không liên quan như nhóm aminoglycoside hay quinolon là phổ biến.

Tỷ lệ đề kháng có thể thay đổi theo vùng địa lý và theo thời gian đối với các chủng vi khuẩn chọn lọc và nên có thông tin về sự đề kháng tại địa phương, đặc biệt là khi điều trị nhiễm khuẩn trầm trọng. Khi cần, nên tham khảo ý kiến chuyên gia nếu tỷ lệ đề kháng tại địa phương đối với việc dùng thuốc trên ít nhất một số bệnh lý nhiễm khuẩn vẫn chưa rõ ràng.

Đặc tính dược động học

Khi truyền tĩnh mạch một liều đơn meropenem trong vòng 30 phút ở người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương vào khoảng 11µg/ml đối với liều 250mg, 23µg/ml đối với liều 500mg và 49µg/ml đối với liều 1g.

Tuy nhiên, không có mối tương quan tuyệt đối về dược động học giữa Cmax và AUC với liều dùng. Hơn nữa, sự giảm độ thanh thải trong huyết tương từ 239 xuống 205 ml/phút khi sử dụng liều từ 500mg đến 2g đã được ghi nhận.

Khi tiêm tĩnh mạch một lượng lớn meropenem trong 5 phút ở người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương vào khoảng 52µg/ml khi sử dụng liều 500mg và 112 µg/ml khi sử dụng liều 1g. 6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch liều 500mg, nồng độ meropenem trong huyết tương giảm còn ≤1 µg/ml.

Khi sử dụng nhiều liều cách khoảng mỗi 8 giờ cho người có chức năng thận bình thường, không có sự tích lũy meropenem.

Ở người có chức năng thận bình thường, thời gian bán thải của meropenem khoảng 1 giờ.

Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của meropenem khoảng 2%.

Khoảng 70% liều meropenem sử dụng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không đổi trong 12 giờ, sau đó chỉ có một lượng rất nhỏ được bài tiết thêm vào nước tiểu. Nồng độ meropenem trong nước tiểu >10 µg/ml duy trì đến 5 giờ sau khi sử dụng liều 500mg. Không có sự tích tụ meropenem trong nước tiểu hay huyết tương được ghi nhận với phác đồ liều 500mg mỗi 8 giờ hay 1g mỗi 6 giờ ở người tình nguyện khỏe mạnh có chức năng thận bình thường.

Chất chuyển hóa duy nhất của meropenem không có hoạt tính kháng khuẩn.

Meropenem xâm nhập tốt vào hầu hết các mô và dịch của cơ thể kể cả dịch não tủy ở bệnh nhân viêm màng não nhiễm khuẩn, đạt đến nồng độ cao hơn nồng độ cần thiết để ức chế hầu hết vi khuẩn.

Dược động học ở trẻ nhũ nhi và trẻ em bị nhiễm khuẩn khi dùng liều 10, 20 và 40 mg/kg cho thấy trị số Cmax xấp xỉ với trị số ở người lớn khi dùng liều 500, 1000 và 2000 mg. So sánh cho thấy có sự thống nhất về thông số dược động học giữa liều dùng và thời gian bán thải tương tự như trị số quan sát được ở người trưởng thành trong tất cả đối tượng, ngoại trừ đối tượng trẻ nhất (< 6 tháng, thời gian bán thải 1,6 giờ). Độ thanh thải trung bình meropenem là 5,8 ml/phút/kg (6-12 tuổi), 6,2 ml/phút/kg (2-5 tuổi), 5,3 ml/phút/kg (6-23 tháng) và 4,3 ml/phút/kg (2-5 tháng).

Khoảng 60% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu trong 12 giờ dưới dạng meropenem và khoảng 12% dưới dạng chất chuyển hóa.

Nồng độ meropenem trong dịch não tủy (CSF) ở trẻ em viêm màng não là khoảng 20% nồng độ trong huyết tương cùng thời điểm mặc dù có sự thay đổi đáng kể giữa các cá thể.

Dược động học meropenem ở trẻ sơ sinh đang điều trị kháng khuẩn cho thấy độ thanh thải lớn hơn ở trẻ sơ sinh mà tuổi hay tuổi thai cao hơn, với thời gian bán thải trung bình tổng thể là 2,9 giờ. Sự kích thích Monte Carlo dựa trên mô hình dân số PK (population PK model) cho thấy phác đồ liều 20 mg/kg mỗi 8 giờ đạt được 60%T>MIC đối với *P. aeruginosa* trên 91% trẻ sơ sinh đủ tháng và 95% trẻ sơ sinh thiếu tháng.

Các nghiên cứu về dược động học ở bệnh nhân suy thận cho thấy độ thanh thải của meropenem trong huyết tương tương quan với độ thanh thải creatinine. Cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Các nghiên cứu về dược động học ở người cao tuổi cho thấy độ thanh thải của meropenem trong huyết tương giảm tương ứng với sự giảm độ thanh thải creatinine theo tuổi.

Các nghiên cứu về dược động học ở bệnh nhân suy gan cho thấy bệnh gan không ảnh hưởng đến dược động học của meropenem.

Cột 7

https://trungtamthuoc.com/

góp của kháng sinh làm tăng chỉ số INR (international normalised ratio). Khuyến cáo nên theo dõi thường xuyên chỉ số INR trong suốt quá trình sử dụng đồng thời kháng sinh với thuốc chống đông dạng uống và một khoảng thời gian ngắn sau khi ngừng sử dụng.

Tương kỵ

Không nên trộn meropenem với các thuốc khác.

Meropenem tương thích với các dung dịch tiêm truyền sau:

Dung dịch natri clorid 0,9%.

Dung dịch glucose 5%.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Meropenem thường được dung nạp tốt. Các phản ứng ngoại ý hiếm khi dẫn đến việc ngưng điều trị. Hiếm có phản ứng ngoại ý trầm trọng.

Các phản ứng ngoại ý sau đây đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng với meropenem. Tần suất xảy ra được trình bày trong Bảng 1. Tần suất các phản ứng ngoại ý (dữ liệu thu thập từ các thử nghiệm lâm sàng) sử dụng phân loại tần suất CIOMS III và sau đó liệt kê bởi MedDRA SOC và ở mức độ tham khảo. Các tần suất xảy ra phản ứng ngoại ý được phân nhóm: rất thường gặp (≥1/10; ≥10%); thường gặp (≥1/100 đến <1/10; ≥1% đến <10%); ít gặp (≥1/1.000 đến <1/100; ≥0,1% đến <1%); hiếm gặp (≥1/10.000 đến <1/1.000; ≥0,01% đến <0,1%); rất hiếm gặp (<1/10.000; <0,01%).

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy meropenem dung nạp tốt qua thận. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy meropenem chỉ gây độc thận ở liều cao (500 mg/kg).

Các tác động trên hệ thần kinh trung ương; co giật ở chuột và nôn ở chó chỉ được ghi nhận ở liều cao (>2000 mg/kg).

Liều gây chết 50% (LD_{50}) đối với một liều đơn dùng đường tĩnh mạch ở loài gặm nhấm là >2000 mg/kg. Trong các nghiên cứu sử dụng liều lặp lại (thời gian lên đến 6 tháng) chỉ ghi nhận các tác động nhẹ như giảm nhẹ số lượng tế bào hồng cầu và tăng trọng lượng gan ở chó đang dùng liều 500 mg/kg.

Không có bằng chứng về khả năng gây đột biến qua 5 thử nghiệm và không có bằng chứng về độc tính lên sự sinh sản và gây quái thai qua các nghiên cứu ở chuột và khi sử dụng liều cao nhất có thể; liều không gây tác động làm giảm trọng lượng (nhẹ) ở chuột thế hệ F_1 là 120 mg/kg. Có sự gia tăng tần suất sẩy thai qua một nghiên cứu sơ bộ trên khỉ sử dụng liều 500 mg/kg.

Không có bằng chứng về sự gia tăng tính nhạy cảm với meropenem ở động vật còn non so với động vật trưởng thành. Thuốc sử dụng đường tĩnh mạch dung nạp tốt qua các nghiên cứu ở động vật.

Chất chuyển hóa duy nhất của meropenem có độc tính tương tự trong các nghiên cứu trên động vật.

Quy cách đóng gói: Hộp 10 lọ, lọ thủy tinh loại dung tích 15ml.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, tránh ánh sáng trực tiếp, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

Cơ sở sản xuất:

MD PHARCO

Sản xuất tại: Công ty cổ phần dược phẩm Minh Dân

Địa chỉ: Lô N8 - Đường N5 - KCN Hòa Xá - Phường Mỹ Xá

TP. Nam Định - Tỉnh Nam Định - Việt Nam

Điện thoại: 02283.671086 Fax: 02283.671113

Email: duocpham.minhdan@gmail.com

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM MINH DÂN

06/03/25

M.S.D.N: 0600337774 - C.T.C.P
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM MINH DÂN
TP. NAM ĐỊNH

CHỦ TỊCH HĐQT
TỔNG GIÁM ĐỐC
Ds. Nguyễn Xuân Thế Dũng

Cột 4

Cột 8