®IMIPENEM CILASTATIN KABI

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thuốc chỉ sử dụng một lần, phần thuốc không sử dụng hết nên bỏ đi.

THÀNH PHẦN

Mỗi lọ Imipenem Cilastatin Kabi chứa:

Thành phần dược chất:

Imipenem monohydrat 530 mg tương đương với 500 mg imipenem
Cilastatin natri 530 mg tương đương với 500 mg cilastatin

Thành phần tá dược: natri bicarbonat

DẠNG BÀO CHẾ

Bột pha dung dịch tiêm truyền. Bột màu trắng, trắng nhạt hoặc vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Imipenem Cilastatin Kabi được chỉ định trong điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn ở người lớn và trẻ em trên 1 tuổi trong các trường hợp sau:

- Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng
- Viêm phổi nặng bao gồm cả viêm phổi bệnh viện và viêm phổi có liên quan đến máy thở
- Nhiễm khuẩn trong và sau khi sinh
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng

Imipenem Cilastatin Kabi có thể được sử dụng trong điều trị bệnh nhân giảm bạch cầu có sốt nghi do nhiễm vi khuẩn.
Điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có liên quan hoặc nghi ngờ liên quan tới các nhiễm khuẩn kể trên.
Cần tuân theo các hướng dẫn chính thống về sử dụng kháng sinh hợp lý.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Tổng liều hàng ngày của Imipenem Cilastatin Kabi 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 và trẻ vị thành niên

Đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin > 90 ml/phút), liều khuyến cáo là:
500 mg/500 mg mỗi 6 giờ hoặc 1000 mg/1000 mg mỗi 8 giờ hoặc mỗi 6 giờ.
Nếu nhiễm khuẩn do hoặc nghi ngờ do chủng vi khuẩn ít nhạy cảm (ví dụ *Pseudomonas aeruginosa*) hoặc nhiễm khuẩn rất nặng (ví dụ ở bệnh nhân giảm bạch cầu có sốt), khuyến dùng liều 1000mg/1000 mg mỗi 6 giờ
Cần giảm liều khi độ thanh thải creatinin là ≤ 90 ml / phút (xem mục Bệnh nhân suy thận)
Tổng liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 4000 mg / 4000 mg.

Bệnh nhân suy thận

Cách chỉnh liều cho người lớn bị suy thận:

1. Chọn tổng liều hàng ngày như liều cho người lớn có chức năng thận bình thường
2. Tham khảo bảng bên dưới để giảm liều dựa trên độ thanh thải creatinin. Về thời gian truyền, xin tham khảo mục Cách dùng.

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Tổng liều hàng ngày là 2000 mg/ngày	Tổng liều hàng ngày là 3000 mg/ngày	Tổng liều hàng ngày là 4000 mg/ngày
≥ 90 (bình thường)	500 mg mỗi 6 giờ	1000 mg mỗi 8 giờ	1000 mg mỗi 6 giờ
Giảm liều cho bệnh nhân bị suy thận			
< 90 - ≥ 60	400 mg mỗi 6 giờ	500 mg mỗi 6 giờ	750 mg mỗi 8 giờ
< 60 - ≥ 30	300 mg mỗi 6 giờ	500 mg mỗi 8 giờ	500 mg mỗi 6 giờ
< 30 - ≥ 15	200 mg mỗi 6 giờ	500 mg mỗi 12 giờ	500 mg mỗi 8 giờ

Những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút

Những bệnh nhân này không nên dùng Imipenem Cilastatin Kabi trừ khi được thẩm phân máu trong vòng 48 giờ.

Bệnh nhân thẩm phân máu

Bệnh nhân thẩm phân máu có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút, sử dụng liều khuyến cáo cho bệnh nhân bị suy thận có độ thanh thải creatinin từ 15-29 ml/phút trong bảng trên.
Cả imipenem và cilastatin đều bị loại bỏ trong quá trình thẩm phân máu, vì vậy bệnh nhân cần được dùng Imipenem Cilastatin Kabi sau khi thẩm phân và mỗi 12 giờ kể từ khi kết thúc chu kỳ thẩm phân. Bệnh nhân lọc máu, đặc biệt bệnh nhân có bệnh về hệ thần kinh trung ương (CNS), cần được theo dõi chặt chẽ. Chỉ nên dùng imipenem/cilastatin khi lợi ích vượt trội nguy cơ động kinh (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)
Hiện nay chưa có đủ dữ liệu để khuyến cáo sử dụng Imipenem Cilastatin Kabi cho bệnh nhân thẩm phân phúc mạc.

Bệnh nhân suy gan

Không cần phải chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan (xem mục Đặc tính dược động học)

Người cao tuổi

Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bình thường (xem mục Đặc tính dược động học)

Trẻ em ≥ 1 tuổi

Đối với trẻ em ≥ 1 tuổi, liều khuyến cáo là 15/15 hoặc 25/25 mg/kg cân nặng mỗi 6 giờ.
Nếu nhiễm khuẩn do hoặc nghi ngờ do vi khuẩn ít nhạy cảm (ví dụ *Pseudomonas aeruginosa*) hoặc nhiễm khuẩn nặng (ví dụ ở bệnh nhân giảm bạch cầu có sốt) nên dùng liều 25/25 mg/kg cân nặng mỗi 6 giờ

Trẻ em < 1 tuổi

Không có đủ dữ liệu lâm sàng để khuyến cáo dùng thuốc ở trẻ em dưới 1 tuổi

Trẻ em bị suy thận

Không có đủ dữ liệu lâm sàng để khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em bị suy thận (creatinin huyết thanh > 2 mg/dl) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Cách dùng

Imipenem Cilastatin Kabi phải được pha loãng trước khi sử dụng. Liều ≤ 500 mg/500 mg phải được truyền tĩnh mạch trong thời gian 20-30 phút. Liều > 500 mg/500 mg nên được truyền trong thời gian 40-60 phút. Nếu bệnh nhân xuất hiện triệu chứng buồn nôn trong khi truyền, cần giảm tốc độ truyền.

Hướng dẫn cách pha thuốc

Lượng thuốc trong mỗi lọ 500 mg được chuyển vào 100 ml dung dịch tiêm truyền tương hợp: natri chlorid 0,9%. Trong trường hợp ngoại lệ không thể sử dụng natri chlorid 0,9% vì lý do lâm sàng, có thể sử dụng glucose 5% để thay thế.
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.
Nồng độ imipenem và cilastatin theo cách pha trên là khoảng 5 mg/ml.
Sự thay đổi màu sắc dung dịch từ không màu đến vàng không ảnh hưởng đến hoạt lực của thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất imipenem/cilastatin hoặc tá dược natri bicarbonat
- Quá mẫn với bất kỳ tác nhân kháng khuẩn carbapenem khác
- Quá mẫn nghiêm trọng (ví dụ phản ứng phản vệ, phản ứng da nghiêm trọng) với bất kỳ kháng sinh beta-lactam (bao gồm các penicillin và cephalosporin).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo chung

Việc lựa chọn imipenem/cilastatin trong điều trị cần cân nhắc đến nhiều yếu tố như mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn, mức độ đề kháng của vi khuẩn đối với các kháng sinh phù hợp khác, nguy cơ gây ra vi khuẩn kháng carbapenem.

Quá mẫn

Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (phản vệ) đã được ghi nhận ở bệnh nhân được điều trị bằng beta-lactam. Những phản ứng này có nguy cơ tăng lên ở những người có tiền sử dị ứng với nhiều loại thuốc. Trước khi bắt đầu trị liệu bằng Imipenem Cilastatin Kabi, cần đặc biệt quan tâm đến những phản ứng quá mẫn đã xảy ra trước đó với kháng sinh carbapenem, penicillin, cephalosporin, các beta-lactam khác và các tác nhân gây dị ứng khác. Nếu có phản ứng dị ứng với Imipenem Cilastatin Kabi, cần ngưng sử dụng thuốc ngay và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Chức năng gan

Cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan trong khi điều trị với imipenem/cilastatin do nguy cơ nhiễm độc gan (như tăng transaminase, suy gan và viêm gan cấp).
Sử dụng ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan từ trước cần phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan trong thời gian điều trị với imipenem/cilastatin nhưng không cần chỉnh liều (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Huyết học

Điều trị bằng imipenem/cilastatin có thể gây ra phản ứng dương tính giả trong xét nghiệm Coombs trực tiếp hoặc gián tiếp.

Phổ kháng khuẩn

Cần cân nhắc đến phổ kháng khuẩn của imipenem/cilastatin trước khi sử dụng, đặc biệt khi điều trị các nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng. Ngoài ra, do tính nhạy cảm hạn chế của tác nhân gây bệnh đối với imipenem/cilastatin (ví dụ trong nhiễm khuẩn da và mô mềm), nên cẩn thận trọng. Sử dụng imipenem/cilastatin chỉ thích hợp khi đã biết rõ vi khuẩn gây bệnh hoặc nghi ngờ các vi khuẩn gây bệnh chính nhạy cảm với imipenem/cilastatin. Sử dụng đồng thời với một chất chống tụ cầu vàng đã kháng methicillin (anti-MRSA) có thể được chỉ định khi có nghi ngờ hoặc đã được khẳng định nhiễm tụ cầu vàng kháng methicillin. Cũng có thể chỉ định sử dụng đồng thời aminoglycosid khi có nghi ngờ hoặc đã được khẳng định nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* (xem mục Liều dùng và cách dùng)

Tương tác với acid valproic

Khuyến cáo không sử dụng đồng thời imipenem/cilastatin với acid valproic (xem mục Tương tác, Tương kỵ của thuốc)

Clostridium difficile

Viêm đại tràng và viêm đại tràng giả mạc do kháng sinh đã được ghi nhận khi sử dụng imipenem/cilastatin và với phần lớn các kháng sinh, mức độ có thể thay đổi từ nhẹ đến nguy hiểm đến tính mạng. Cần thận trọng khi bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi sử dụng imipenem/cilastatin, trong trường hợp này cần ngưng sử dụng imipenem/cilastatin và cần cân nhắc đến việc điều trị đặc hiệu *Clostridium difficile*.

Viêm màng não

Imipenem Cilastatin Kabi không được khuyến cáo để điều trị viêm màng não.

Bệnh nhân suy thận

Imipenem/cilastatin tích lũy ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Các phản ứng phụ trên hệ thần kinh trung ương (CNS) có thể xuất hiện nếu không điều chỉnh liều phù hợp với chức năng thận.

Hệ thần kinh trung ương

Một số phản ứng phụ CNS như co giật, trạng thái lú lẫn hoặc động kinh đã được báo cáo, đặc biệt khi liều sử dụng vượt quá liều khuyến cáo căn cứ trên chức năng thận và trọng lượng cơ thể. Những phản ứng phụ này thường xảy ra ở những bệnh nhân có bệnh lý rối loạn hệ thần kinh trung ương (có tổn thương ở não hoặc tiền sử bị động kinh) và/hoặc chức năng thận bị tổn thương ở những bệnh nhân có sự tích lũy liều sử dụng. Do đó, ở những bệnh nhân này, cần tuân thủ chặt chẽ các khuyến cáo về liều lượng sử dụng. Cần tiếp tục sử dụng thuốc chống động kinh ở những bệnh nhân bị bệnh động kinh.
Cần cảnh giác với các triệu chứng thần kinh hoặc co giật ở trẻ em với các yếu tố nguy cơ động kinh đã biết hoặc khi sử dụng đồng thời với các thuốc làm giảm ngưỡng động kinh.
Nếu có xuất hiện triệu chứng run cục bộ, co giật cơ hoặc động kinh xảy ra, cần đánh giá bệnh nhân về mặt thần kinh và áp dụng trị liệu chống co giật nếu bệnh nhân chưa được điều trị. Nếu những triệu chứng này tiếp tục xuất hiện, cần phải giảm liều Imipenem Cilastatin Kabi hoặc ngưng sử dụng hoàn toàn.
Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút không nên sử dụng Imipenem Cilastatin Kabi trừ khi đã được thẩm phân máu trong vòng 48 giờ. Đối với những bệnh nhân thẩm phân máu, chỉ sử dụng imipenem Cilastatin Kabi khi lợi ích vượt trội nguy cơ xuất hiện động kinh.

Sử dụng ở trẻ em

Không đủ dữ liệu lâm sàng để khuyến cáo sử dụng Imipenem Cilastatin Kabi ở trẻ em dưới 1 tuổi hoặc trẻ em bị suy thận (creatinin huyết thanh > 2mg/dl).
Imipenem Cilastatin Kabi 500mg/500mg có chứa 1,6 mEq (37,5mg) natri trong mỗi lọ, cần cân nhắc khi sử dụng cho bệnh nhân có chế độ ăn cần hạn chế muối.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Chưa có đầy đủ các nghiên cứu được kiểm soát tốt về việc sử dụng imipenem/cilastatin ở phụ nữ có thai.
Các nghiên cứu trên khỉ đang mang thai cho thấy thuốc có độc tính trên sinh sản, tuy nhiên chưa rõ độc tính trên người.
Chỉ sử dụng Imipenem Cilastatin Kabi nếu lợi ích lâm sàng vượt trội nguy cơ xảy ra trên bào thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Imipenem Cilastatin Kabi được bài tiết với một lượng nhỏ vào sữa mẹ. Có sự hấp thu yếu với imipenem và cilastatin nếu sử dụng qua đường uống. Do đó, trẻ bú sữa mẹ sẽ không có khả năng tiếp xúc với hàm lượng cao của thuốc. Nếu việc sử dụng imipenem/cilastatin là thật sự cần thiết, lợi ích của việc cho trẻ bú sữa mẹ nên được cân nhắc với nguy cơ cho trẻ.

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu về khả năng ảnh hưởng của imipenem/cilastatin đến khả năng sinh sản của nam hoặc nữ giới.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy. Tuy nhiên, cần thận trọng đến một số tác dụng không mong muốn có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy như ảo giác, chóng mặt và buồn ngủ.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc:

Động kinh thể lớn đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời ganciclovir và imipenem/cilastatin. Không sử dụng cùng lúc những thuốc trên trừ khi lợi ích lâm sàng vượt trội nguy cơ.
Nồng độ acid valproic có thể giảm xuống dưới khoảng nồng độ điều trị khi sử dụng đồng thời với các chất kháng khuẩn nhóm carbapenem. Nồng độ acid valproic thấp có thể làm giảm khả năng kiểm soát cơn động kinh, do đó không sử dụng đồng thời imipenem và acid valproic hay natri valproat. Nên xem xét đến việc sử dụng các thuốc kháng sinh hoặc liệu pháp chống co giật thay thế.

Thuốc chống đông dùng đường uống:

Sử dụng đồng thời thuốc kháng sinh và warfarin có thể làm tăng tác dụng chống đông của thuốc.
Có nhiều báo cáo cho thấy việc tăng tác dụng chống đông khi sử dụng đồng thời các thuốc chống đông đường uống bao gồm cả warfarin ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng kháng sinh. Nguy cơ này thay đổi tùy thuộc vào tình trạng nhiễm khuẩn, tuổi, tình trạng chung của bệnh nhân, do đó rất khó để đánh giá tác động của các thuốc kháng sinh làm tăng chỉ số bình thường hóa quốc tế INR. Vì vậy cần theo dõi chỉ số INR thường xuyên trong khi và 1 thời gian ngắn sau khi sử dụng kháng sinh và chất chống đông dùng đường uống.
Sử dụng đồng thời imipenem/cilastatin và probenecid làm tăng nhẹ nồng độ trong huyết tương cũng như thời gian bán thải của imipenem. Tỷ lệ tái hấp thu trong nước tiểu (dạng không chuyển hóa) của imipenem giảm xuống còn xấp xỉ 60% khi sử dụng imipenem/cilastatin cùng với probenecid. Sử dụng cùng lúc với probenecid làm tăng gấp đôi nồng độ cilastatin trong huyết tương và thời gian bán thải của cilastatin, nhưng không có tác động đến tỷ lệ tái hấp thu cilastatin trong nước tiểu.

Đối tượng trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện trên người lớn.

Tương kỵ của thuốc:

Imipenem Cilastatin Kabi gây tương kỵ về mặt hóa học với lactat vì thế không sử dụng dung môi có lactat để pha chế hay pha loãng. Tuy nhiên, Imipenem Cilastatin Kabi có thể được bơm vào trong lọ truyền tĩnh mạch đang truyền dung dịch lactat. Không pha trộn Imipenem Cilastatin Kabi với các kháng sinh khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong các thử nghiệm lâm sàng trên 1723 bệnh nhân được điều trị qua đường tĩnh mạch với imipenem/cilastatin, các tác dụng không mong muốn toàn thân thường gặp nhất được báo cáo là buồn nôn (2,0%), tiêu chảy (1,8%), nôn mửa (1,5%), phát ban (0,9 %), sốt (0,5%), hạ huyết áp (0,4%), động kinh (0,4%), chóng mặt (0,3%), ngứa (0,3%), nổi mày đay (0,2%), buồn ngủ (0,2%). Các phản ứng tại chỗ được báo cáo nhiều nhất là viêm tĩnh mạch/huyết khối (3,1%), đau tại chỗ tiêm (0,7%), ban đỏ tại chỗ tiêm (0,4%) và chai cứng tĩnh mạch (0,2%). Tăng transaminase huyết thanh và phosphatase kiềm cũng thường được báo cáo.
Các tác dụng không mong muốn dưới đây được báo cáo thông qua các nghiên cứu lâm sàng và dữ liệu sau khi lưu hành thuốc.
Bảng dưới đây liệt kê các tác dụng không mong muốn được đánh giá trên hệ cơ quan và tần suất xảy ra:
Rất thường gặp: (≥1/10)
Thường gặp: (≥1/100 đến <1/10)
Ít gặp: (≥1/1000 đến <1/100)
Hiếm gặp: (≥1/10000 đến <1/1000)
Rất hiếm gặp: (<1/10000)
Không xác định (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn)
Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm mức độ nghiêm trọng.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Hiếm gặp	Viêm đại tràng giả mạc, nhiễm nấm *candida*
	Rất hiếm gặp	Viêm dạ dày
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Tăng bạch cầu ưa eosin
	Ít gặp	Giảm huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm hoặc tăng tiểu cầu
	Hiếm gặp	Mất bạch cầu hạt
	Rất hiếm gặp	Thiếu máu tan máu, suy tủy xương
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Rối loạn thần kinh bao gồm ảo giác và lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh trung ương	Ít gặp	Động kinh, hiện tượng giật cơ, chóng mặt, buồn ngủ
	Hiếm gặp	Bệnh lý não, dị cảm, run, thay đổi khẩu vị
	Rất hiếm gặp	Trầm trọng bệnh nhược cơ, đau đầu
	Không xác định	Kích động, rối loạn trương lực
Rối loạn tai và mê đạo	Hiếm gặp	Mất thính giác
	Rất hiếm gặp	Chóng mặt, ù tai
Rối loạn nhịp tim	Rất hiếm	Tim tai, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực
Rối loạn hệ mạch	Thường gặp	Viêm tắc tĩnh mạch
	Ít gặp	Huyết áp thấp
	Rất hiếm gặp	Đỏ bừng
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	Khó thở, tăng thông khí phổi, đau họng

®IMIPENEM CILASTATIN KABI

®IMIPENEM CILASTATIN KABI

Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Tiêu chảy, nôn mửa, buồn nôn. Buồn nôn và/hoặc nôn có liên quan đến thuốc có thể xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu hạt so với bệnh nhân không bị giảm bạch cầu hạt khi được điều trị bằng imipenem/cilastatin
	Hiếm gặp	Xỉn màu răng và/hoặc lưỡi
	Rất hiếm gặp	Viêm đại tràng xuất huyết, đau bụng, ợ nóng, viêm lưỡi, phì đại gai lưỡi, tăng tiết nước bọt
Rối loạn gan mật	Hiếm gặp	Suy gan, viêm gan
	Rất hiếm gặp	Viêm gan kịch phát
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban (ví dụ xuất huyết)
	Ít gặp	Nổi mề đay, ngứa
	Hiếm gặp	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa hình, viêm da tróc vảy
	Rất hiếm gặp	Tăng tiết mồ hôi, thay đổi cấu trúc da
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	*Rất hiếm gặp*	Đau đa khớp, đau cột sống ngực
Rối loạn thận và hệ tiết niệu	Hiếm gặp	Suy thận cấp tính, thiểu niệu/vô niệu, đa niệu, nước tiểu đổi màu (vô hại và không nên nhầm lẫn với tiểu ra máu). Vai trò của imipenem/cilastatin trong những thay đổi trong chức năng thận là rất khó đánh giá vì các yếu tố dẫn đến tình trạng tăng kali máu trước thận hoặc suy giảm chức năng thận đã có từ trước.
Rối loạn hệ sinh sản và rối loạn ngực	*Rất hiếm gặp*	Ngứa âm hộ
Rối loạn chung và phản ứng tại vị trí tiêm	Ít gặp	Sốt, đau, chai cứng tại chỗ tiêm, ban đỏ tại vị trí tiêm
	Rất hiếm gặp	Khó chịu ở ngực, suy nhược/yếu
Xét nghiệm	Thường gặp	Tăng transaminase huyết thanh, tăng phosphatase kiềm trong huyết thanh
	Ít gặp	Test Coombs trực tiếp dương tính, kéo dài thời gian prothrombin, giảm hemoglobin, tăng bilirubin huyết thanh, creatinin huyết thanh cao, urê máu cao

Trẻ em (trên 3 tháng tuổi)
Theo các nghiên cứu trên 178 bệnh nhi trên 3 tháng tuổi, các báo cáo tác dụng không mong muốn tương tự như với người lớn.
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều
Các triệu chứng quá liều có thể xảy ra tương tự như các tác dụng phụ, có thể bao gồm co giật, lú lẫn, run, buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, chậm nhịp tim.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:
Chưa có điều trị đặc hiệu khi sử dụng quá liều Imipenem Cilastatin Kabi. Imipenem/cilastatin có thể được thải trừ bằng thẩm phân máu. Tuy nhiên, mức độ hữu hiệu của qui trình này trong điều trị quá liều là chưa xác định được.Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý trị liệu: Kháng sinh sử dụng toàn thân, nhóm carbapenem.
Phân loại ATC: J01DH51

Cơ chế tác động
Imipenem Cilastatin Kabi gồm 2 thành phần là imipenem và cilastatin natri phối hợp theo tỷ lệ 1:1 về khối lượng.
Imipenem, hay còn được gọi là N-formimidoyl-thienamycin, là một dẫn chất bán tổng hợp của thienamycin, hợp chất gốc tiết ra bởi sợi khuẩn *Streptomyces cattleya*. Imipenem thể hiện hoạt tính kháng khuẩn bằng việc ức chế quá trình sinh tổng hợp thành tế bào ở vi khuẩn gram dương và gram âm thông qua việc gắn với các protein gắn penicillin (PBPs).
Cilastatin natri là một chất ức chế cạnh tranh, thuận nghịch và đặc hiệu trên enzym dehydropeptidase-I, một enzym ở thận tham gia vào sự chuyển hóa và bất hoạt imipenem. Cilastatin natri không có hoạt tính kháng khuẩn và không ảnh hưởng đến hoạt tính của imipenem.

Chỉ số dược động học/dược lực học (PK/PD)
Tương tự như các kháng sinh beta-lactam khác, thời gian duy nồng độ imipenem cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đã được chứng minh có mối liên quan mật thiết với hiệu quả kháng khuẩn.

Cơ chế đề kháng
Đề kháng imipenem có thể do các cơ chế sau:
- Giảm tính thấm màng ngoài vi khuẩn gram âm (do giảm sản xuất porins)
- Imipenem có thể bị đưa ra ngoài tế bào một cách chủ động nhờ các bơm vận chuyển
- Giảm ái lực của PBPs với imipenem
- Imipenem không bị thủy phân bởi hầu hết các enzym beta-lactamase, kể cả penicillinase và cephalosporinase do các vi khuẩn gram âm và gram dương tiết ra ngoại trừ một số beta-lactamase tương đối hiếm thủy phân carbapenem. Các loài đề kháng với các carbapenem khác cũng thường biểu hiện sự đề kháng với imipenem. Không có sự đề kháng chéo giữa imipenem với các nhóm kháng sinh như: quinolon, aminoglycosid, macrolid và tetracyclin.

Nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm
Thử nghiệm MIC về tính nhạy cảm theo EUCAST để phân biệt các chủng nhạy cảm (S) với các chủng đề kháng (R) cho kết quả như sau (v 1.1 2010-04-27):
- *Enterobacteriaceae*[1]: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.[2]: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.[3]: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.[3]: suy ra từ tính nhạy cảm của cefoxitin
- *Enterococcus* spp.[3]: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: tính nhạy cảm beta-lactam của các nhóm liên cầu tan máu *streptococcus* A, B, C và G được suy ra từ tính nhạy cảm penicillin.
- *Streptococcus pneumoniae*[4]: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Streptococci* khác[4]: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*[4]: S ≤2 mg/l, R>2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*[4]: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- **Neisseria gonorrhoeae: chưa có đủ bằng chứng cho thấy *Neisseria gonorrhoeae* là mục tiêu điều trị của imipenem.**
- Vi khuẩn kỵ khí gram dương: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Vi khuẩn kỵ khí gram âm: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm không theo chủng[5]: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

[1] Các loài *Proteus* và *Morganella* được coi là mục tiêu phụ của imipenem.
[2] Nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm đối với *Pseudomonas* liên quan đến liệu trình sử dụng liều cao thường xuyên (1g mỗi 6 giờ).
[3] Tính nhạy cảm của *staphylococci* đối với carbapenem được suy ra từ tính nhạy cảm của cefoxitin.
[4] Các chủng có giá trị MIC cao hơn nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm là rất hiếm hoặc chưa được báo cáo. Các thử nghiệm nhận dạng và tính nhạy cảm kháng sinh trên bất cứ mẫu phân lập nào cần được tiến hành lặp lại và nếu kết quả được xác nhận, cần gửi mẫu phân lập đến một phòng thí nghiệm khách quan. Chỉ báo cáo về tính đề kháng cho đến khi có bằng chứng về đáp ứng lâm sàng đối với mẫu phân lập có giá trị MIC cao hơn nồng độ phân biệt mức độ đề kháng hiện tại.
[5] Nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm không theo chủng được xác định chủ yếu dựa trên dữ liệu PK/PD và không phụ thuộc vào sự phân bố giá trị MIC của các chủng cụ thể. Giá trị này chỉ được sử dụng cho các chủng không được đề cập đến trong bảng tóm tắt nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm hoặc chủ thích liên quan đến các chủng.

Độ nhạy cảm
Mức độ đề kháng có thể thay đổi theo địa lý và thời gian đối với một số chủng chọn lọc, và thông tin đề kháng ở từng khu vực rất có ý nghĩa, đặc biệt khi điều trị nhiễm khuẩn nặng. Cần tham khảo ý kiến chuyên gia trong trường hợp tính đề kháng tại địa phương đối với việc sử dụng imipenem đề điều trị một số loại nhiễm khuẩn vẫn chưa rõ ràng.

Các chủng vi khuẩn thường nhạy cảm
Vi khuẩn hiếu khí gram dương:
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (nhạy cảm với methicillin)[1]
Staphylococcus coagulase âm tính (nhạy cảm với methicillin)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Nhóm *Streptococcus viridans*
Vi khuẩn hiếu khí gram âm:
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens
Vi khuẩn kỵ khí gram dương
Clostridium perfringens[2]
Peptostreptococcus spp.[2]
Vi khuẩn kỵ khí gram âm
Bacteroides fragilis
Nhóm *Bacteroides fragilis*
Fusobacterium spp.
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.
Các chủng vi khuẩn mà việc đề kháng có thể là vấn đề trong điều trị
Vi khuẩn hiếu khí gram âm:
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Các chủng vi khuẩn đề kháng
Vi khuẩn hiếu khí gram dương:
Enterococcus faecium
Vi khuẩn hiếu khí gram âm:
Một số chủng *Burkholderia cepacia* (tên cũ là *Pseudomonas cepacia*)
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (tên cũ là *Xanthomonas maltophilia, Pseudomonas maltophilia*)

Các vi khuẩn khác
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureoplasma urealyticum

[1] Tất cả *staphylococci* kháng methicillin đều kháng imipenem/cilastatin.
[2] Sử dụng nồng độ phân biệt mức độ nhạy cảm không theo chủng theo EUCAST.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng
Các dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có độc tính trên người khi nghiên cứu độc tính với liều lặp lại và độc tính trên gen.
Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính do imipenem gây ra được giới hạn ở thận. Sử dụng đồng thời imipenem và cilastatin với tỷ lệ 1:1 giúp ngăn ngừa độc tính trên thận của imipenem ở thỏ và khỉ. Các bằng chứng hiện tại cho thấy cilastatin ngăn ngừa độc tính trên thận do ngăn chặn sự xâm nhập của imipenem vào các tế bào hình ống.
Một nghiên cứu về độc tính trên sinh sản ở khỉ mang thai sử dụng imipenem/cilastatin natri với liều 40/40 mg/kg/ngày (tiêm tĩnh mạch gián đoạn) gây ra những độc tính trên khỉ mẹ như: nôn mửa, kém ăn, giảm cân, biếng chăm, sẩy thai và tử vong ở một số trường hợp.
Khi sử dụng imipenem/cilastatin natri (khoảng 100/100 mg/kg/ngày hoặc xấp xỉ 3 lần liều tĩnh mạch hàng ngày khuyến cáo cho người) cho khỉ mang thai với tốc độ truyền tĩnh mạch tương tự như khi dùng cho người, thấy xuất hiện sự không dung nạp nhẹ trên khỉ mẹ (nôn mửa), không gây tử vong, không có bằng chứng gây quái thai nhưng tăng tỷ lệ sẩy thai so với nhóm chứng.
Chưa có các nghiên cứu dài hạn trên động vật để đánh giá khả năng gây ung thư của imipenem/cilastatin.

Đặc tính dược động học

Imipenem

Hấp thu
Ở người tình nguyện khỏe mạnh, truyền tĩnh mạch imipenem/cilastatin trong 20 phút cho nồng độ đỉnh trong huyết tương của imipenem thay đổi từ 12 đến 20 µg/ml với liều 250 mg/250 mg; từ 21 đến 58 µg/ml đối với liều 500 mg/500 mg và từ 41 đến 83 µg/ml đối với liều 1000 mg/1000 mg. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của imipenem với liều 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg và 1000 mg/1000 mg lần lượt là 17, 39 và 66 µg/ml. Ở những liều này, nồng độ trong huyết tương của imipenem giảm xuống dưới 1 µg/ml hoặc thấp hơn trong 4 đến 6 giờ.

Phân bố
Khoảng 20% imipenem gắn với các protein huyết thanh người.

Chuyển hóa sinh học
Khi sử dụng đơn độc, imipenem được chuyển hóa ở thận nhờ enzym dehydropeptidase-I. Sự tái hấp thu qua nước tiểu ở mỗi cá thể thay đổi từ 5 đến 40%, giá trị trung bình là 15-20% ở một số nghiên cứu. Cilastatin là một chất ức chế đặc hiệu của enzym dehydropeptidase-I và ức chế hiệu quả sự chuyển hóa imipenem, do đó việc sử dụng đồng thời imipenem và cilastatin làm tăng nồng độ kháng khuẩn điều trị của imipenem ở cả nước tiểu và huyết tương.

Thải trừ
Thời gian bán thải trong huyết tương của imipenem là 1 giờ. Khoảng 70% kháng sinh sử dụng được phục hồi nguyên vẹn trong nước tiểu trong vòng 10 giờ và không phát hiện thêm sự bài tiết nào qua nước tiểu. Nồng độ imipenem trong nước tiểu trên 10 µg/ml trong vòng 8 giờ sau khi uống liều imipenem/cilastatin 500 mg/500 mg. Phần còn lại của liều sử dụng được phục hồi trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính, imipenem không được bài tiết qua phân. Chưa ghi nhận sự tích lũy của imipenem trong huyết tương hoặc nước tiểu khi sử dụng phác đồ imipenem/cilastatin thường xuyên mỗi 6 giờ ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Cilastatin

Hấp thu
Truyền tĩnh mạch imipenem/cilastatin trong 20 phút cho nồng độ đỉnh trong huyết tương của cilastatin thay đổi từ 21 đến 26 µg/ml với liều 250 mg/250 mg; từ 21 đến 55 µg/ml đối với liều 500 mg/500 mg và từ 56 đến 88 µg/ml đối với liều 1000 mg/1000 mg. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của cilastatin với liều 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg và 1000 mg/1000 mg lần lượt là 22, 42 và 72 µg/ml.

Phân bố
Khoảng 40% cilastatin gắn với các protein huyết thanh người.

Chuyển hóa sinh học và thải trừ
Thời gian bán thải trong huyết tương của cilastatin là khoảng 1 giờ. Khoảng 70-80% liều cilastatin được phục hồi ở dạng không biến đổi trong nước tiểu trong vòng 10 giờ sau khi sử dụng imipenem/cilastatin. Khoảng 10% được tìm thấy ở dạng chuyển hóa N-acetyl, là chất có tác dụng ức chế enzym dehydropeptidase trong dương với cilastatin. Enzym dehydropeptidase-I ở thận trở lại hoạt động bình thường nhanh chóng sau khi bài tiết hết cilastatin ra khỏi máu.

Dược động học trên các đối tượng đặc biệt

Suy giảm chức năng thận
Khi sử dụng liều đơn imipenem/cilastatin 250 mg/250 mg truyền tĩnh mạch, diện tích dưới đường cong (AUCs) của imipenem tăng tương ứng 1,1; 1,9 và 2,7 lần, lần lượt ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin (CrCL) 50-80 ml/phút/1,73 m^2), trung bình (CrCL 30-50 ml/phút/1,73 m^2) và nặng (CrCL <30 ml/phút/1,73 m^2) so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường (CrCL >80 ml/phút/1,73 m^2); AUCs của cilastatin tăng tương ứng 1,6, 2,0 và 6,2 lần, lần lượt ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng so với những người có chức năng thận bình thường. Khi sử dụng liều đơn tĩnh mạch imipenem/cilastatin 250 mg/250 mg 24 giờ sau khi thẩm phân máu, AUCs của imipenem và cilastatin cao hơn 3,7 và 16,4 lần so với những người có chức năng thận bình thường. Tái hấp thu qua nước tiểu, độ thanh thải thận, độ thanh thải huyết tương của imipenem và cilastatin giảm tương ứng với sự suy giảm chức năng thận khi truyền tĩnh mạch imipenem/cilastatin. Cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy thận (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Suy giảm chức năng gan
Dược động học của imipenem ở bệnh nhân suy gan chưa được thiết lập. Do sự hạn chế chuyển hóa qua gan của imipenem, dược động học của imipenem được cho là không bị ảnh hưởng ở bệnh nhân suy gan. Do đó, không cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Trẻ em
Độ thanh thải trung bình (CL) và thể tích phân bố (Vdss) của imipenem cao hơn khoảng 45% ở trẻ em (từ 3 tháng đến 14 tuổi) so với người lớn. AUC của imipenem sau khi sử dụng 15/15 mg/kg cân nặng của imipenem/cilastatin ở trẻ em cao hơn khoảng 30% so với người lớn sử dụng liều 500 mg/500 mg. Ở liều cao hơn, sử dụng liều 25/25 mg/kg imipenem/cilastatin ở trẻ em cho giá trị AUC cao hơn 9% so với người lớn sử dụng liều 1000 mg/1000 mg.

Người cao tuổi
Ở người cao tuổi tình nguyện khỏe mạnh (65 đến 75 tuổi với chức năng thận bình thường), dược động học của liều đơn tĩnh mạch imipenem/cilastatin 500 mg/500 mg trong 20 phút tương đương với những người bị suy thận nhẹ mà không cần phải điều chỉnh liều. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của imipenem và cilastatin tương ứng là 91 ± 7,0 phút và 69 ± 15 phút. Sử dụng đa liều cũng không ảnh hưởng đến dược động học của imipenem hoặc cilastatin, không nhận thấy sự tích lũy imipenem/cilastatin (xem mục Liều dùng và cách dùng).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI
Hộp 10 lọ

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN
Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C, tránh ẩm.
Dung dịch đã pha chế: cần phải sử dụng ngay để tránh nhiễm vi sinh vật. Tuy nhiên, dung dịch pha chế hay dung dịch pha loãng của imipenem có thể vẫn giữ được hoạt lực trong 3 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C và trong 24 giờ ở nhiệt độ 2-8°C, nếu pha chế trong điều kiện vô khuẩn và trong các dung dịch sau:
- Dung dịch NaCl 9 mg/ml (0,9%) (dung dịch muối sinh lý)
- Dung dịch Dextrose 5% và NaCl 0,9%
- **Dung dịch Dextrose 5% và NaCl 0,225%**
- Dung dịch Mannitol 5%

HẠN DÙNG
36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Cơ sở sản xuất bán thành phẩm:
ACS Dobfar S.p.A.
V.Le Addetta, 2a/12-3/5-20067 Tribiano (Mi), Ý.

Cơ sở sản xuất thành phẩm:
ACS Dobfar S.p.A
Nucleo Industriale S. Atto (loc. S. Nicolo' a Tordino) – 64100 Teramo (TE), Ý.

FRESENIUS KABI

L35VNIMICIL102