Rx

MERONEM IV

Trademark

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DÙNG ĐƯỜNG TĨNH MẠCH

THÀNH PHẦN

MERONEM IV dùng đường tĩnh mạch (IV) được trình bày dưới dạng bột trắng vô trùng chứa 500 mg hoặc 1 g meropenem dưới dạng trihydrate trộn với carbonate natri khan để pha dung dịch tiêm. MERONEM IV chứa 208 mg carbonate natri cho mỗi gam meropenem (dạng khan có hoạt tính).

Lọ thuốc tiêm/tiêm truyền tĩnh mạch	**Meronem 500 mg**	**Meronem 1000 mg**
Hoạt chất		
Meropenem trihydrate	570 mg	1140 mg
tương đương với meropenem khan	500 mg	1000 mg
Tá dược		
Natri carbonate khan	104 mg	208 mg

Lọ thuốc chứa 90 mg (3,9 mmol) natri cho mỗi gam meropenem (dạng khan có hoạt tính).

DẠNG BÀO CHẾ

MERONEM IV được trình bày dưới dạng bột dùng pha dung dịch sử dụng tiêm hay truyền đường tĩnh mạch.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

MERONEM IV dùng đường tĩnh mạch (IV) được chỉ định ở người lớn và trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên 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 cấp do vi khuẩn
- 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.

MERONEM IV 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 LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

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:

500 mg Meronem 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.

1 g Meronem 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 2 g mỗi 8 giờ đã được sử dụng; đa số bệnh nhân được điều trị với liều 2 g mỗi 8 giờ.

Trong viêm màng não cấp do vi khuẩn, liều khuyến cáo là 2 g 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).

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 2 g 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.

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

Meropenem thải trừ qua thẩm phân máu và lọc máu; nếu cần tiếp tục điều trị với MERONEM IV, 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 MERONEM IV 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 (Xem *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

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 11 tuổi và trọng lượng cơ thể từ 50kg trở xuống: 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 cấp do vi khuẩn là 40 mg/kg mỗi 8 giờ.

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

Cách sử dụng

Nên tiêm tĩnh mạch MERONEM IV 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 40 mg/kg và liều tiêm tĩnh mạch 2 g còn hạn chế.

MERONEM IV 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.

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

MERONEM IV dùng truyền tĩnh mạch có thể pha với các dịch truyền tương thích (50 đến 200 mL) (xem *Tương Kỵ và Thận Trọng Đặc Biệt Trong Bảo Quản*).

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).

LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

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, penicillin và cephalosporin. Cũng như tất cả các kháng sinh họ beta-lactam, các phản ứng quá mẫn (nghiêm trọng và đôi khi tử vong) hiếm xảy ra (xem *Tác Dụng Không Mong Muốn*). 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 MERONEM IV 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.

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCAR), như là hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân (DRESS), hồng ban đa dạng (EM) và hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) đã được báo cáo trên những bệnh nhân sử dụng MERONEM IV (xem mục Tác dụng không mong muốn). Trong trường hợp phát hiện ra những dấu hiệu và triệu chứng gợi ý các phản ứng bất lợi trên, dừng sử dụng meronem ngay lập tức và xem xét đến các liệu pháp điều trị thay thế khác.

Khi sử dụng MERONEM IV 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 *Staphylococcus* đề kháng với methicillin.

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 MERONEM IV 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 MERONEM IV. 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 MERONEM IV với các thuốc có khả năng gây độc trên thận (Xem Liều Lượng và Cách Sử Dụng để biết liều dùng).

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời acid valproic/natri valproate với MERONEM IV. MERONEM IV 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 (xem phần *Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

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 MERONEM IV 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.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

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, MERONEM IV đã có hoạt tính thích hợp và thời gian tác động đã đủ dài nên không khuyến cáo sử dụng đồng thời probenecid và MERONEM IV.

Tiềm năng tác động của MERONEM IV trên sự gắn kết với protein hoặc chuyển hóa của các thuốc khác chưa được nghiên cứu. *MERONEM IV 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.*

MERONEM IV 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 MERONEM IV 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 (xem phần *Lưu ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng*).

MERONEM IV 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 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.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Tính an toàn của MERONEM IV 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. Không nên sử dụng MERONEM IV cho phụ nữ mang thai trừ phi 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 bài tiết qua sữa mẹ. Không nên sử dụng MERONEM IV ở phụ nữ cho con bú trừ phi lợi ích vượt trội các rủi ro có thể xảy ra cho trẻ.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

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 MERONEM IV.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

MERONEM IV 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 MERONEM IV. 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%).

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 and Gildon KM. Safety profile of Meropenem: a review of nearly 5000 patients treated with Meropenem. Scand J Infect Dis 1999;31: 3-10 and the Integrated Summary of Safety 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%); không rõ tần suất (không tính toán được từ các dữ liệu có sẵn).

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 tâm thần	Hiếm gặp	Mê sảng
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
	Không rõ tần suất	Phản ứng của thuốc với bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (Hội chứng DRESS) Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP)

QUÁ LIỀU

Quá liều không chủ 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 trị liệu: kháng sinh tác dụng toàn thân, nhóm carbapenem.

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.

Cơ chế tác dụng

Meropenem diệt khuẩn bằng cách cản trở quá trình tổng hợp thành tế bào vi 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-lactamases trong huyết thanh và ái lực đáng kể với nhiều loại protein gắn kết với penicillin (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 đường 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

Liên quan dược động học/ dược lực học (PK/PD)

Tương tự các kháng sinh nhóm beta-lactam khác, thời gian nồng độ meropenem trên mức nồng độ ức chế tối thiểu (T>MIC) có mối tương quan tuyến tính tốt nhất với hiệu quả điều trị. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, meropenem thể hiện tác động khi nồng độ thuốc trong huyết tương lớn hơn mức nồng độ ức chế tối thiểu của vi khuẩn trong khoảng 40% thời gian dùng thuốc. Mục tiêu điều trị này chưa được thiết lập trên lâm sàng.

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 penicillin (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.

Không có sự đề kháng chéo theo đích giữa meropenem và kháng sinh nhóm quinolone, aminoglycoside, macrolide và tetracycline. Tuy nhiên, vi khuẩn có thể đề kháng nhiều hơn một nhóm kháng sinh khi cơ chế đề kháng liên quan đến tính thấm màng tế bào và/ hoặc cơ chế bơm đẩy.

Giá trị ngưỡng

Giá trị ngưỡng lâm sàng theo Thử nghiệm của Ủy ban Châu Âu về tính nhạy cảm kháng khuẩn (EUCAST) đối với thử nghiệm nồng độ ức chế tối thiểu được trình bày dưới đây.

Giá trị ngưỡng nồng độ ức chế tối thiểu của meropenem theo EUCAST (2013-02-11, v 3.1)		
Vi khuẩn	Nhạy cảm (S) (mg/L)	Đề kháng (R) (mg/L)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas spp.	≤ 2	> 8
Acinetobacter spp.	≤ 2	> 8
Streptococcus nhóm A, B, C và G	note 6	note 6
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 2	> 2
Viridans nhóm streptococci[2]	≤ 2	> 2
Enterococcus spp	--	--
Staphylococcus spp	note 3	note 3
Haemophilus influenzae[1,2] và *Moraxella catarrhalis*[2]	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis[2,4]	≤ 0.25	> 0.25
Vi khuẩn kỵ khí Gram dương trừ *Clostridium difficile*	≤ 2	> 8
Vi khuẩn kỵ khí Gram âm	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0.25	> 0.25
Giá trị ngưỡng không phụ thuộc loài[5]	≤ 2	> 8

[1] Giá trị ngưỡng của meropenem của *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* trong viêm màng não là 0,25 mg/L (nhạy cảm) và 1 mg/L (đề kháng).

[2] Các chủng phân lập có giá trị nồng độ ức chế tối thiểu trên giá trị ngưỡng nhạy cảm rất hiếm hoặc chưa được báo cáo. Việc xác định và thử tính nhạy cảm của bất kỳ chủng nào cần được tiến hành lặp lại và nếu kết quả được xác lập, gửi chủng đó đến phòng thí nghiệm tham chiếu. Cần báo cáo sự đề kháng của chủng cho đến khi có bằng chứng liên quan đến đáp ứng lâm sàng của chủng được xác lập với giá trị nồng độ ức chế tối thiểu trên giá trị ngưỡng đề kháng hiện tại.

[3] Tính nhạy cảm của staphylococci với carbapenems được suy ra từ tính nhạy cảm của cefoxitin.

[4] Giá trị ngưỡng chỉ liên quan đến viêm màng não.

[5] **Giá trị ngưỡng không phụ thuộc loài được xác định dựa trên dữ liệu PK/PD và không phụ thuộc vào phân bố nồng độ ức chế tối thiểu của các loài chuyên biệt. Giá trị này chỉ dùng cho vi khuẩn không có giá trị ngưỡng đặc trưng.** Giá trị ngưỡng không phụ thuộc loài dựa trên các mức liều sau: giá trị ngưỡng theo EUCAST áp dụng cho liều meropenem 1000 mg x 3 lần/ ngày dùng đường tĩnh mạch trong 30 phút ở mức liều thấp nhất.
2 g x 3 lần/ ngày được áp dụng trong nhiễm khuẩn nặng và khi xác định giá trị ngưỡng trung gian/ đề kháng.

[6] Tính nhạy cảm với beta-lactam của streptococcus nhóm A, B, C và G được suy ra từ tính nhạy cảm với penicillin.

-- = Không khuyến cáo thực hiện đánh giá tính nhạy cảm do các loài này đáp ứng kém với phác đồ điều trị dùng thuốc. Các chủng này có thể được báo cáo là đề kháng mà không có xét nghiệm trước đó.

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

Phổ kháng khuẩn

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 methicillin: cầu khuẩn kháng methicillin bao gồm MRSA là đề kháng với meropenem), chủng vi khuẩn *Staphylococcus* bao gồm *Staphylococcus epidermidis* (riêng chủng nhạy cảm với methicillin: cầu khuẩn kháng methicillin 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 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 beta-lactam. 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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

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

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 500 mg đến 2 g đã được ghi nhận.

Khi tiêm tĩnh mạch một lượng lớn MERONEM IV trong 5 phút ở người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương vào khoảng 52 μg/mL khi sử dụng liều 500 mg và 112 μg/mL khi sử dụng liều 1 g.

6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch liều 500 mg, 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 500 mg. Không có sự tích tụ meropenem trong nước tiểu hay huyết tương được ghi nhận với phác đồ liều 500 mg mỗi 8 giờ hay 1 g 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.

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 khỉ sử dụng liều cao nhất có thể, liều không gây tác động làm giảm trọng lượng (nhẹ) ở chuột thế hệ F₁ là 120 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.

TÍNH TƯƠNG KỴ

Không nên trộn MERONEM IV với các thuốc khác.

MERONEM IV tương thích với các dung dịch tiêm truyền sau:
Dung dịch natri clorid 0,9%
Dung dịch glucose 5%

HẠN DÙNG

48 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn cơ sở

THẬN TRỌNG KHI BẢO QUẢN

Không bảo quản trên 30°C.

Không đông lạnh.

Pha dung dịch tiêm bằng cách hòa tan thuốc MERONEM IV 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 MERONEM IV 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 MERONEM IV 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.

ĐÓNG GÓI

Meronem 500 mg: Hộp 10 lọ 20 mL.
Meronem 1 g: Hộp 10 lọ 30 mL.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Xem "Liều Lượng và Cách Sử Dụng" ở phần trên. Trong quá trình pha thuốc cần tuân thủ các kỹ thuật vô trùng chuẩn. Lắc kỹ dung dịch thuốc đã pha trước khi sử dụng.

Tất cả các lọ thuốc chỉ sử dụng một lần.

PHIÊN BẢN TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG:
VN-001-00-01-04.00
Ngày cập nhật tờ Hướng dẫn sử dụng
Aug 2020

Nhà sản xuất:
ACS Dobfar SpA
V.le Addetta 2a/12-3/5-20067 Tribiano (MI), Ý
Đóng gói và xuất xưởng bởi:
Zambon Switzerland Ltd
Via Industria 13, 6814 Cadempino, Thụy Sỹ

Cơ sở giữ giấy phép lưu hành sản phẩm:
Zuellig Pharma Pte. Ltd., được ủy quyền bởi Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd

Thông tin liên hệ:
Văn phòng đại diện Zuellig Pharma Pte. Ltd tại Thành phố Hồ Chí Minh
180 – 192 Nguyễn Công Trứ, Quận 1, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

H02W101 E04 1120
IS 106 C C (c= 7/8)