

**MEROPENEM 1G****ĐẺ XÀ TẮM TAY TRẒEM.****ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.****THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:**

Mỗi lọ thuốc bột pha tiêm chứa:

Meropenem (dưới dạng hỗn hợp Meropenem và Natri carbonat): .....1000 mg

**DẠNG BẢO CHẾ:** Thuốc bột pha tiêm

**CHỈ ĐỊNH:**

Meropenem không phải là kháng sinh được lựa chọn đầu tiên mà chỉ dành cho những nhiễm khuẩn nặng:

- Viêm phổi và viêm phổi bệnh viện; Nhiễm khuẩn tiết niệu biến chứng; Nhiễm khuẩn trong ổ bụng; Nhiễm khuẩn phụ khoa: viêm nội mạc tử cung, và các bệnh lý viêm vùng chậu; Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da 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 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.

**CÁCH DÙNG - LIỀU 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:

- Viêm phổi bệnh viện, viêm phúc mạc, các nghi ngờ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân giảm bạch cầu, nhiễm khuẩn huyết: 1 g meropenem dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Bệnh xơ hóa nang: liều dùng lên đến 2 g mỗi 8 giờ.
- Viêm màng não: liều khuyến cáo 2 g mỗi 8 giờ.

Bệnh nhân suy thận:

| Độ thanh thải creatinin (ml/phút) | Liều dùng (tính theo đơn vị liều 1g, 2g) | 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             |

Không cần điều chỉnh liều ở người suy gan, người già.

Trẻ em:

- Trẻ em từ 3 tháng - 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 > 50kg: khuyến cáo như liều người lớn.
- Viêm màng não: liều khuyến cáo là 40 mg/kg mỗi 8 giờ.

**\*Cách dùng:**

- Hòa tan bột thuốc trong lọ với 20ml nước cất pha tiêm, lắc cho tan hoàn toàn. Dùng dung dịch đã pha để tiêm tĩnh mạch.

Tiêm truyền tĩnh mạch có thể có thể pha với các dịch truyền tương thích.

Lắc kỹ dung dịch thuốc đã pha trước khi sử dụng.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc và bất kỳ betalactam nào.
- Khi việc sử dụng natri và clo là có hại trên lâm sàng.

**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**

- Lựa chọn meropenem để điều trị cho từng bệnh nhân nên được sử dụng một cách phù hợp một kháng sinh carbapenem dựa trên các yếu tố như: mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn, tỷ lệ kháng kháng sinh khác và nguy cơ khi lựa chọn cho vi khuẩn kháng carbapenem.
- Như các kháng sinh beta-lactam khác, các phản ứng quá mẫn, shock phản vệ và thậm chí tử vong đã được ghi nhận.
- Các bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn với các carbapenem, penicillin hoặc các kháng sinh beta-lactam khác cũng có thể có phản ứng quá mẫn với meropenem. Trước khi bắt đầu điều trị với meropenem cần tìm hiểu kỹ tiền sử phản ứng quá mẫn với các kháng sinh beta-lactam.
- Nếu phản ứng dị ứng nghiêm trọng xảy ra phải ngừng thuốc và có các biện pháp xử lý thích hợp.
- Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh và viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo với hầu hết các kháng sinh, bao gồm cả meropenem và có thể biến đổi từ mức độ trung bình đến nặng và đe dọa tính mạng. Ngoài ra, rất cần phải theo dõi các chẩn đoán này ở các bệnh nhân có tiêu chảy trong quá trình sử dụng meropenem. Ngừng điều trị với meropenem và điều trị viêm đại tràng giả mạc cần được xem xét.
- Không nên sử dụng các thuốc ức chế nhu động ruột.
- Co giật và các phản ứng bất lợi trên thần kinh trung ương đã được ghi nhận trong quá trình điều trị với các carbapenem, bao gồm meropenem. Nguy cơ tăng lên ở các bệnh nhân có sẵn bệnh hệ thống thần kinh trung ương (như tổn thương não, tiền sử động kinh) hoặc bị viêm màng não do vi khuẩn, và/hoặc suy chức năng thận. Cần giảm liều hoặc ngừng dùng meropenem.
- Cần giám sát chặt chẽ chức năng gan trong quá trình điều trị với meropenem do nguy cơ nhiễm độc gan (rối loạn chức năng gan với ứ mật và li giải tế bào).
- Sử dụng cho các bệnh nhân có bệnh gan: các bệnh nhân có rối loạn chức năng gan từ mức độ nhẹ đến trung bình có thể tiếp tục điều trị với meropenem. Việc hiệu chỉnh liều là không cần thiết.
- Test Coombs trực tiếp hoặc gián tiếp dương tính có thể tăng trong quá trình điều trị với meropenem.
- Không nên sử dụng kết hợp meropenem với acid valproic/natri valproat/valpromide
- 1g bột meropenem cho dung dịch tiêm truyền chứa khoảng 3,92 mEq (90,2 mg) natri, cần xem xét khi sử dụng cho các bệnh nhân có chế độ ăn kiểm soát natri.

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

- Phụ nữ có thai: Không nên sử dụng thuốc 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: Thuốc có thể tiết qua sữa mẹ, không nên sử dụng thuốc 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:**

Không có dữ liệu thích hợp, nhưng người ta không cho rằng thuốc sẽ ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:**

Tương tác thuốc:

- 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.
- Meropenem có thể làm giảm nồng độ acid valproic, do đó không nên phối hợp meropenem với acid valproic.
- Meropenem làm tăng tác dụng chống đông của warfarin, cần theo dõi INR khi sử dụng kết hợp hai thuốc.

#### 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% hoặc 10%.
  - Dung dịch glucose 5% với dung dịch bicarbonat 0,02%.
  - Dung dịch natri clorid 0,9% và dung dịch glucose 5%.
  - Dung dịch glucose 5% với dung dịch natri clorid 0,225%.
  - Dung dịch glucose 5% với dung dịch kali clorid 0,15%.
  - Dung dịch mannitol 2,5% hoặc 10%.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

- Thường gặp, ADR  $\geq 1/100$

Máu và hệ bạch huyết: Tăng tiểu cầu.

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Táo bón, tiêu chảy, nôn và buồn nôn, đau bụng.

Gan, mật: Tăng transaminase, phosphatase kiềm, lactic dehydrogenase huyết thanh.

Da: Mẩn, ngứa.

Tại chỗ tiêm: Viêm, đau.

Ít gặp,  $1/100 > \text{ADR} \geq 1/1000$

Nhiễm khuẩn: Nhiễm nấm *Candida* ở miệng và âm đạo.

Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Thần kinh: Dị cảm.

Gan, mật: Tăng bilirubin huyết thanh.

Da: Mày đay.

Tiết niệu: Tăng urê và creatinin máu.

Tại chỗ tiêm: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hiếm gặp,  $1/1000 > \text{ADR} \geq 1/10000$  hoặc tần suất chưa xác định

Máu: Mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu.

Miền dịch: Phù Quincke, phản ứng phản vệ.

Thần kinh: Co giật

Tiêu hóa: Viêm đại tràng do dùng kháng sinh.

Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell.

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

#### QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Quá liều không chủ ý có thể xảy ra trong quá trình điều trị, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận.

Điều trị quá liều nên là điều trị triệu chứng. Người bình thường, thuốc sẽ được nhanh chóng thải trừ qua thận. Bệnh nhân suy thận, thẩm phân máu sẽ loại trừ meropenem và các chất chuyển hóa.

#### ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

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 tiêu diệt vi khuẩn bằng cách ức chế tổng hợp vách tế bào trong các vi khuẩn Gram âm và Gram dương do gắn vào các protein gắn penicilin (PBP).

Sự thâm nhập dễ dàng qua thành tế bào vi khuẩn của thuốc, độ bền cao đối với tất cả các  $\beta$ -lactamases trong huyết thanh và ái lực đáng kể với các protein gắn kết với penicillin (PBP) 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 hai.

Tương tự như các kháng sinh beta-lactam khác, thời gian nồng độ meropenem cao hơn MIC ( $T > \text{MIC}$ ) cho thấy mối liên quan tốt nhất với hiệu quả. Trong các mô hình tiến lâm sàng, meropenem thể hiện hoạt tính khi nồng độ trong huyết tương cao hơn MIC của vi khuẩn gây bệnh, khoảng 40% khoảng cách đưa thuốc. Chỉ số này chưa được xác định trên lâm sàng.

Cơ chế đề kháng: Do giảm tính thấm với meropenem, giảm ái lực với PBP, tăng biểu hiện bơm ngược, enzym thủy phân carbapenem (carbapenemase, metallo-beta-lactamase). Có đề kháng chéo giữa các carbapenem.

Phổ kháng khuẩn 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 như: *Bacillus spp*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus nhóm G và F*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovatus*, *Helicobacter pylori*. In vitro cho thấy meropenem có tác động hiệp lực với nhiều thuốc kháng sinh khác.

Meropenem không có tác dụng với methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) hoặc methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE).

#### ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

**Phân bố:** Khi tiêm truyền tĩnh mạch nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương vào khoảng 49 mcg/ml đối với liều 1g sau 30 phút. Khi tiêm tĩnh mạch nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương vào khoảng 112 mcg/ml đối với liều 1g sau 5 phút. 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.

**Chuyển hóa:** Meropenem được chuyển hóa bằng cách thủy phân vòng beta-lactam tạo thành chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Trong thử nghiệm *in vitro*, meropenem cho thấy giảm nhạy cảm với sự thủy phân bởi dehydropeptidase-1 (DHP-1) của người so với imipenem và không chung chất ức chế DHP-1.

**Thải trừ:** Meropenem chủ yếu được thải trừ dưới dạng không chuyển hóa qua thận, khoảng 70% (50-75%) liều trong 12 giờ. Khoảng 28% được chuyển hóa thành dạng không còn hoạt tính. Thải trừ qua phân chỉ khoảng 2% liều dùng. Dựa trên độ thanh thải của thận và ảnh hưởng của probenecid cho thấy meropenem trải qua 2 quá trình lọc và bài tiết ở ống thận.

**Bệnh nhân suy thận:** Các bệnh nhân suy thận sử dụng meropenem có AUC cao hơn và thời gian bán thải kéo dài. AUC cao hơn 2,4 lần ở các bệnh nhân suy thận vừa (CrCl 33-74 ml/phút), 5 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (CrCl 4-23 ml/phút) và 10 lần ở các bệnh nhân phải chạy thận nhân tạo (CrCl <2 ml/phút) so với bệnh nhân khỏe mạnh (CrCl > 80 ml/phút). AUC của các chất chuyển hóa không còn hoạt tính cũng tăng đáng kể ở bệnh nhân suy thận nặng.

Meropenem được thải trừ bởi bệnh nhân chạy thận nhân tạo với độ thanh thải trong quá trình thẩm tách máu cao hơn khoảng 4 lần so với bệnh nhân vô niệu.

**Bệnh nhân suy gan:** Một nghiên cứu trên các bệnh nhân xơ gan do rượu cho thấy không có ảnh hưởng của bệnh gan tới dược động học của meropenem sau khi lặp lại liều.

**Trẻ em:** Dược động học ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ bị nhiễm khuẩn ở liều 10, 20 và 40mg/kg cho thấy Cmax xấp xỉ ở người lớn sau khi dùng liều 500, 1000 và 2000 mg. So sánh cho thấy sự phù hợp các thông số dược động học giữa liều và thời gian bán thải tương tự ở người lớn. Nhưng với các đối tượng trẻ <6 tháng thì thời gian bán thải 1,6 giờ.

Độ thanh thải meropenem trung bình là 5,8 ml/phút/kg (5-12 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 được thải trừ qua nước tiểu trong 12 giờ ở dạng không biến đổi và 12% ở dạng được chuyển hóa. Nồng độ meropenem trong dịch não tủy của trẻ bị viêm màng não là 20% nồng độ trong huyết tương mặc dù sự biến đổi giữa các cá nhân là đáng kể.

**Người già:** Nghiên cứu dược động học trên người già khỏe mạnh (65-80 tuổi) cho thấy sự thanh thải trong huyết tương, liên quan đến giảm thanh thải creatinin theo tuổi và giảm ít hơn trong thanh thải không qua thận. Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi, trừ trường hợp suy thận trung bình đến nặng.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 lọ thuốc bột pha tiêm

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** USP

**TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:**

Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I - Pharbaco  
160 Tôn Đức Thắng - Hà Nội - Việt Nam  
Điện thoại: 024-38454561; Fax: 024-38237460  
Sản xuất tại: Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội.

