https://nhathuocngocanh.com/

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 04/7/2018

28557k (Bs2)
k67/100

Rx Prescription drug

0.5 g

TIECARBIN Powder for I.V. Injection

TIECARBIN Powder for I.V. Injection

I.V.

Each vial contains :
Imipenem 0.5 g (as Imipenem monohydrate)
Cilastatin 0.5 g (as Cilastatin sodium)

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE

Indications, Dosage and Administ tion, Contraindications and other information: please see the packa insert inside.

Dosage form: Powder for injection

Storage: Store below 30°C and in place.

Packing size: 10 vials/box

Manufactured by:
Savior Lifetec Corporation Tainan Branch Injection Plant
4F, No. 12 & 16, Chuangye Rd., Xinshi Dist., Tainan 74144, Taiwan

0.5 g

TIECARBIN Powder for I.V. Injection

TIECARBIN Powder for I.V. Injection

Each vial contains :
Imipenem 0.5 g (as Imipenem monohydrate)
Cilastatin 0.5 g (as Cilastatin sodium)

https://nhathuocngocanh.com/

Rx Prescription drug
0.5 g

TIECARBIN Powder for I.V. Injection

TIECARBIN Powder for I.V. Injection

I.V

Each vial contains :

Imipenem 0.5 g (as Imipenem monohydrate)

Cilastatin 0.5 g (as Cilastatin sodium)

Indications, Dosage and Administration, Contraindications and other information: please see the package insert inside.
Store below 30°C and in dark place.

Manufactured by:
Savior Lifetec Corporation Tainan Branch Injection Plant
4F, No. 12 & 16, Chuangye Rd., Xinshi Dist., Tainan 74144, Taiwan

Lot No. :
Mfg. Date :
Exp. Date :

100%

Rx Prescription drug
0.5 g

TIECARBIN Powder for I.V. Injection

TIECARBIN Powder for I.V. Injection

I.V

Each vial contains :

Imipenem 0.5 g (as Imipenem monohydrate)

Cilastatin 0.5 g (as Cilastatin sodium)

Indications, Dosage and Administration, Contraindications and other information: please see the package insert inside.
Store below 30°C and in dark place.

Manufactured by:
Savior Lifetec Corporation Tainan Branch Injection Plant
4F, No. 12 & 16, Chuangye Rd., Xinshi Dist., Tainan 74144, Taiwan

Lot No. :
Mfg. Date :
Exp. Date :

150%

Y = 10 K = 45

C= 18 M = 100 Y = 100 K = 10

K = 100

M.S.D.N: 0102173065 - C.T.C.P
CÔNG TY CỔ PHẦN SẢN XUẤT VÀ THƯƠNG MẠI SONG SƠN
Q. THANH XUÂN - TP. HÀ NỘI

TỔNG GIÁM ĐỐC
Trần Việt Hải

https://nhathuocngocanh.com/

TIECARBIN Powder for I.V. Injection

Imipenem 500 mg & Cilastatin 500 mg

Thuốc bán theo đơn
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO BỆNH NHÂN

THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG:

Mỗi lọ chứa:
Hoạt chất: Imipenem 500 mg (dưới dạng Imipenem monohydrat)
Cilastatin 500 mg (dưới dạng Cilastatin natri)
Tá dược: Natri bicarbonat.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Bột pha tiêm màu trắng hoặc vàng-trắng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 lọ.

THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ?

Bác sĩ sẽ kê đơn TIECARBIN cho bạn nếu bạn mắc phải một hoặc nhiều loại nhiễm khuẩn sau đây:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu
- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng
- Nhiễm khuẩn phụ khoa
- Nhiễm khuẩn huyết
- Nhiễm khuẩn xương khớp
- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da
- Viêm nội tâm mạc
- Nhiễm nhiều loại vi khuẩn

NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG?

TIECARBIN sẽ được chuẩn bị và tiêm truyền cho bạn bởi một bác sĩ hoặc một cán bộ y tế. Bác sĩ sẽ quyết định liều TIECARBIN mà bạn cần dùng.

Người lớn và thanh thiếu niên

Liều imipenem/ cilastatin thường dùng cho người lớn và thanh thiếu niên là 500 mg/ 500 mg mỗi 6 giờ, hoặc 1 g/ 1 g mỗi 8 giờ. Nếu bạn có vấn đề về thận hoặc cân nặng dưới 70 kg, bác sĩ có thể giảm liều dùng của bạn.

Trẻ em

Đối với trẻ em ≥ 3 tháng tuổi, liều khuyến cáo cho các nhiễm khuẩn không thuộc hệ thần kinh trung ương là 15-25 mg/kg/liều, dùng mỗi sáu giờ. Dựa trên các nghiên cứu ở người lớn, liều tối đa hàng ngày để điều trị nhiễm khuẩn gây nên bởi các vi khuẩn nhạy cảm là 2,0 g mỗi ngày, và các nhiễm khuẩn gây nên bởi các vi khuẩn nhạy cảm mức độ trung bình (chủ yếu là một số chủng *P.*

https://nhathuocngocanh.com/

aeruginosa) là 4,0 g/ngày. Liều cao hơn (lên đến 90 mg/kg/ngày ở trẻ lớn) đã được sử dụng ở bệnh nhân xơ nang.
Đối với trẻ em ≤ 3 tháng tuổi (cân nặng ≥ 1.500 g), chế độ liều sau đây được khuyến cáo cho các nhiễm khuẩn không thuộc hệ thần kinh trung ương:

< 1 tuần tuổi: 25 mg/kg mỗi 12 giờ
1-4 tuần tuổi: 25 mg/kg mỗi 8 giờ
4 tuần-3 tháng tuổi: 25 mg/kg mỗi 6 giờ.

TIECARBIN không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em bị nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương vì nguy cơ xảy ra co giật.
TIECARBIN không được khuyến cáo dùng cho trẻ em < 30 kg bị suy giảm chức năng thận.

KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY?

Không dùng TIECARBIN nếu bạn:

- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Quá mẫn với bất kỳ kháng sinh carbapenem nào
- Có tiền sử quá mẫn nặng (ví dụ như phản ứng phản vệ, phản ứng da nghiêm trọng) với bất kỳ kháng sinh nào nhóm beta-lactam (như penicillin, cephalosporin).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Giống như tất cả các loại thuốc khác, TIECARBIN có thể gây ra các tác dụng không mong muốn mặc dù không phải tất cả các bệnh nhân đều gặp phải.

Người lớn:

Phản ứng có hại tại vị trí dùng thuốc: gồm viêm tĩnh mạch/huyết khối, đau ở vị trí tiêm, ban đỏ tại vị trí tiêm, chai cứng tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch

Phản ứng có hại toàn thân: gồm buồn nôn, tiêu chảy, nôn, phát ban, sốt, hạ huyết áp, co giật, chóng mặt, ngứa, mày đay, buồn ngủ, và các tác dụng không mong muốn khác ở đường tiêu hóa, huyết học, thần kinh trung ương, giác quan, hô hấp, tim mạch, da và thận.

Thay đổi các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng: như tăng ALT, AST ở gan, tăng nồng độ bilirubin, xét nghiệm Coombs dương tính giả, nước tiểu có máu, nước tiểu đục,...

Trẻ em:

Với trẻ ≥ 3 tháng tuổi, các tác dụng không mong muốn sau đã được ghi nhận: tiêu chảy, viêm dạ dày ruột, nôn, phát ban, kích ứng da tại vị trí tiêm, nước tiểu biến màu, viêm tĩnh mạch.

Với trẻ ≤ 3 tháng tuổi, các tác dụng không mong muốn sau đã được ghi nhận: tiêu chảy, nhiễm nấm candida miệng, phát ban, thiểu niệu/vô niệu, nhịp tim nhanh, co giật.

Hãy báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ nếu bạn gặp bất kỳ tác dụng không mong muốn nào, bao gồm cả các tác dụng không mong muốn chưa được liệt kê trong tờ hướng dẫn sử dụng này.

NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY?

Hãy thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn nếu bạn đang dùng, mới dùng hoặc có thể sẽ dùng bất kỳ loại thuốc khác.
Hãy thông báo cho bác sĩ của bạn nếu bạn đang dùng ganciclovir để điều trị một số bệnh nhiễm trùng do virus hoặc bạn đang dùng probenecid.
Ngoài ra, thông báo cho bác sĩ của bạn nếu bạn đang dùng acid valproic hoặc divalproex natri hoặc bất kỳ thuốc chống đông máu nào như warfarin.
Bác sĩ sẽ quyết định xem bạn có nên sử dụng TIECARBIN kết hợp với các loại thuốc này hay không.

CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC?

https://nhathuocngocanh.com/

Điều quan trọng là bạn phải dùng thuốc theo chỉ định của bác sĩ mỗi ngày. Tuy nhiên, nếu bạn quên không dùng một liều, cần thông báo ngay cho bác sĩ hoặc cán bộ y tế. Bạn không được dùng liều gấp đôi ở lần kế tiếp để bù lại liều đã quên.

CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO?

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
Để thuốc tránh xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.
Không sử dụng thuốc này sau khi đã hết hạn sử dụng được ghi trên nhãn lọ và nhãn hộp.
Không vứt bất kỳ loại thuốc nào qua nước thải hoặc chất thải hộ gia đình. Hãy hỏi dược sĩ của bạn làm thế nào để vứt bỏ các loại thuốc bạn không còn sử dụng. Những biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.
Trước khi pha: Bột TIECARBIN khô cần được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
Dung dịch đã pha: Dung dịch TIECARBIN đã pha không màu hoặc có màu vàng. Sự thay đổi màu sắc trong phạm vi trên không ảnh hưởng đến hiệu lực của thuốc. Dung dịch đã pha nên được sử dụng ngay lập tức. Nếu chưa được sử dụng ngay, dung dịch đã pha có thể ổn định trong vòng 4 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (5°C). Dung dịch TIECARBIN đã pha loãng không nên để lạnh.

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU?

Các triệu chứng của quá liều có thể bao gồm các cơn động kinh, lẫn, run, buồn nôn, nôn, hạ huyết áp và nhịp tim chậm. Nếu bạn đang lo lắng rằng bạn có thể đã dùng quá liều imipenem/ cilastatin khuyến cáo, cần thông báo ngay cho bác sĩ hoặc cán bộ y tế.

CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO?

Cần thông báo ngay cho bác sĩ hoặc cán bộ y tế.

NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY

- Hãy thông báo với bác sĩ của bạn trước khi sử dụng TIECARBIN về bất kỳ tình trạng y tế nào mà bạn đã gặp phải hoặc hiện đang gặp phải, bao gồm:
  - Dị ứng với bất kỳ loại thuốc nào bao gồm các thuốc kháng sinh (phản ứng dị ứng đột ngột xảy ra đe dọa tính mạng và cần phải điều trị y tế ngay lập tức)
  - Viêm đại tràng hoặc bất kỳ bệnh tiêu hóa nào khác
  - Bất kỳ rối loạn hệ thần kinh trung ương như run cục bộ hoặc động kinh
  - Các vấn đề về gan, thận hoặc tiết niệu
- Bạn có thể gặp một xét nghiệm dương tính (xét nghiệm Coombs) mà cho thấy sự có mặt của kháng thể có thể phá hủy hồng cầu. Bác sĩ sẽ thảo luận điều này với bạn.
- Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang dùng acid valproic hoặc divalproex natri.
- Thuốc kháng sinh bao gồm TIECARBIN chỉ được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn. Các thuốc này không điều trị được các bệnh do nhiễm virút (ví dụ như cảm lạnh thông thường). Khi TIECARBIN được kê đơn để điều trị nhiễm khuẩn, bạn cần biết rằng mặc dù các triệu chứng thường thuyên giảm ngay ở giai đoạn đầu của quá trình điều trị nhưng vẫn cần phải dùng thuốc theo trị liệu khuyến cáo. Bỏ qua liều hoặc không hoàn thành đầy đủ trị liệu có thể:
  (1) làm giảm hiệu quả của việc điều trị ngay lập tức và
  (2) tăng khả năng vi khuẩn sẽ phát triển sức đề kháng và sẽ không thể điều trị bằng TIECARBIN hay các thuốc kháng sinh khác trong tương lai.
- Tiêu chảy là một tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng thuốc kháng sinh, và thường hết khi ngừng sử dụng kháng sinh. Đôi khi sau khi bắt đầu điều trị bằng kháng sinh, bạn có thể phát hiện phân nhiều nước hoặc có máu (có hoặc không có đau bụng và sốt) thậm chí

https://nhathuocngocanh.com/

xuất hiện muộn sau hai hoặc nhiều tháng sau khi dùng liều kháng sinh cuối cùng. Nếu xảy ra tình trạng này, bạn nên thông báo cho bác sĩ càng sớm càng tốt.

KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SỸ, DƯỢC SĨ?
- Dùng quá liều khuyến cáo
- Phụ nữ có thai và cho con bú

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sĩ.

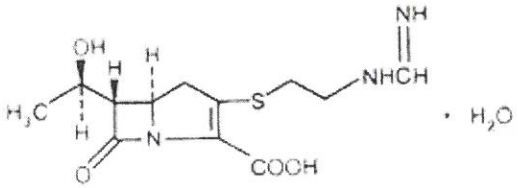
HẠN DÙNG
24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:
SAVIOR LIFETEC CORPORATION TAINAN BRANCH INJECTION PLANT
4F, No.12 & 16, Chuangye Rd., Xinshi Dist., Tainan 74144, Đài Loan.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: .....

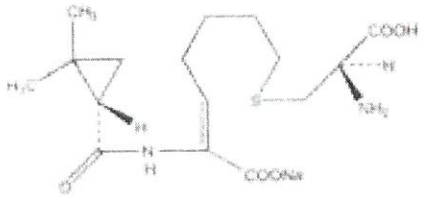
HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

MÔ TẢ
Bột pha tiêm TIECARBIN (imipenem và cilastatin pha tiêm) là hỗn hợp vô khuẩn của imipenem (một kháng sinh thienamycin) và cilastatin natri (chất ức chế của dipeptidase thận, dehydropeptidase I), tá dược natri bicacbonat có vai trò là chất đệm. Bột pha tiêm TIECARBIN là thuốc kháng sinh phổ rộng mạnh dùng theo đường tĩnh mạch.
Imipenem (N-formimidoylthienamycin monohydrat) là một dẫn xuất của thienamycin dạng tinh thể, được sản sinh bởi *Streptomyces cattleya*. Tên hóa học của imipenem là (5R, 6S)-3-[[2-(formimidoylamino)ethyl]thio]-6-(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrat. Imipenem là hợp chất dạng tinh thể, không hút ẩm, màu gần như trắng, có trọng lượng phân tử là 317,37. Imipenem ít tan trong nước, tan nhẹ trong methanol. Công thức phân tử của imipenem là $C_{12}H_{17}N_3O_4S.H_2O$) và công thức cấu tạo của nó là:



Cilastatin natri là muối natri của dẫn xuất acid heptenoic. Tên hóa học của cilastatin natri là natri(Z)-7[[(R)-2-amino-2-carboxyethyl]thio]-2-[(S)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxamido]-2-heptenoat. Cilastatin natri là một hợp chất không định hình, màu gần như trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm, có trọng lượng phân tử 380,43. Cilastatin natri rất dễ tan trong nước và methanol. Công thức phân tử của cilastatin natri là $C_{16}H_{25}N_2O_5SNa$ và công thức cấu tạo là:

https://nhathuocngocanh.com/



Dung dịch tiêm TIECARBIN đã pha có pH trong khoảng 6,5-8,5. Không có thay đổi đáng kể về giá trị pH khi pha dung dịch để truyền tĩnh mạch và sử dụng theo hướng dẫn (Xem **TÍNH TƯƠNG HỢP VÀ ĐỘ ỔN ĐỊNH**). Bột pha tiêm TIECARBIN 500mg/500mg có chứa 37,5 mg natri (1,6 mEq). Dung dịch tiêm TIECARBIN đã pha không màu hoặc có màu vàng. Sự thay đổi màu sắc trong phạm vi trên không ảnh hưởng đến hiệu lực của thuốc.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Người lớn

Dùng đường tĩnh mạch

Sau 20 phút tiêm truyền tĩnh mạch TIECARBIN, nồng độ đỉnh trong huyết tương của imipenem đạt được từ 14 đến 24 µg/ml với liều 250mg, từ 21 đến 58 µg/ml với liều 500mg, và từ 41 đến 83 µg/ml với liều 1000mg. Với các liều này, nồng độ imipenem giảm xuống dưới 1 µg/ml hoặc thấp hơn sau 4-6 giờ. Sau 20 phút tiêm truyền tĩnh mạch TIECARBIN, nồng độ đỉnh trong huyết tương của cilastatin đạt được từ 15 đến 25 µg/ml với liều 250mg, từ 31 đến 49 µg/ml với liều 500mg và từ 56 đến 88 µg/ml với liều 1000mg.

Thời gian bán thải trong huyết tương của mỗi hoạt chất là khoảng 1 giờ. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của imipenem khoảng 20% và của cilastatin khoảng 40%.

Có khoảng 70% liều dùng imipenem được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 10 giờ đầu sau khi dùng thuốc, sau đó không phát hiện thấy sự thải trừ của imipenem qua nước tiểu. Nồng độ imipenem trong nước tiểu cao hơn 10 µg/ml được duy trì trong 8 giờ khi dùng TIECARBIN với liều 500mg. Khoảng 70% liều cilastatin natri được thải trừ trong nước tiểu trong vòng 10 giờ sau khi dùng thuốc.

Không quan sát thấy sự tích lũy imipenem/cilastatin trong huyết thanh hoặc nước tiểu khi dùng thuốc cách nhau mỗi 6 giờ ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Ở người tình nguyện lớn tuổi khỏe mạnh (65-75 tuổi có chức năng thận bình thường so với tuổi), dược động học của một liều đơn 500 mg imipenem và 500 mg cilastatin khi tiêm truyền tĩnh mạch trong thời gian 20 phút là tương tự như ở những người có suy thận nhẹ mà không cần điều chỉnh liều dùng. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của imipenem và cilastatin tương ứng là 91 ± 7,0 phút và 69 ± 15 phút. Dùng nhiều liều nhắc lại không ảnh hưởng đến dược động học của cả imipenem và cilastatin, không quan sát thấy sự tích lũy imipenem/cilastatin.

Khi dùng đơn độc, imipenem được chuyển hóa ở thận bởi enzym dehydropeptidase I làm cho nồng độ thuốc trong nước tiểu tương đối thấp. Cilastatin natri là chất ức chế enzym dehydropeptidase I, ngăn chặn hiệu quả sự chuyển hóa imipenem ở thận, do đó khi sử dụng đồng thời imipenem và cilastatin natri sẽ làm tăng nồng độ imipenem trong nước tiểu đạt đến nồng độ có tác dụng kháng khuẩn.

Sau khi dùng liều 1 g TIECARBIN, nồng độ trung bình của imipenem được xác định trong các mô và dịch (thường là 1 giờ sau khi dùng thuốc trừ khi có yêu cầu khác) được liệt kê sau đây:

Mô hoặc dịch	N	Nồng độ Imipenem µg/mL hoặc µg/g		Phạm vi
Dịch thủy tinh thể	3	3,4	(3,5 giờ sau khi dùng thuốc)	2,88 – 3,5
Thủy dịch	5	2,99	(2 giờ sau khi dùng thuốc)	2,4 – 3,9

https://nhathuocngocanh.com/

Mô phổi	8	5,6	(giữa)	3,5 – 15,5
Đờm	1	2,1		-
Màng phổi	1	22,0		-
Màng bụng	12	23,9	S.D. ±5.3 (2 giờ sau khi dùng thuốc)	-
Mật	2	5,3	(2,25 giờ sau khi tiêm)	4,6 – 6,0
Dịch não tủy (không bị viêm)	5	1.0	(4 giờ sau khi tiêm)	0,26 – 2,0
Dịch não tủy (khi bị viêm)	7	2,6	(2 giờ sau khi tiêm)	0,5 – 5,5
Vòi trứng	1	13,6		-
Nội mạc tử cung	1	11,1		-
Cơ tử cung	1	5,0		-
Xương	10	2,6		0,4 – 5,4
Dịch kẽ	12	16,4		10,0 – 22,6
Da	12	4,4		Không áp dụng
Mạc (cân)	12	4,4		Không áp dụng

Imipenem- cilastatin natri có thể được loại bỏ bởi quá trình thẩm tách. Tuy nhiên, ích lợi của phương pháp này trong các trường hợp quá liều vẫn cần phải xem xét thêm. (Xem **QUÁ LIỀU**).

DƯỢC LỰC HỌC

Vi sinh học

Tác dụng diệt khuẩn của imipenem là do ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn. Nó có ái lực mạnh nhất với các protein gắn kết penicilin (PBP) 1A, 1B, 2,4,5 và 6 của *Escherichia coli*, với 1A, 1B, 2, 4, và 5 của *Pseudomonas aeruginosa*. Tác dụng diệt khuẩn là do gắn kết với PBP 2 và PBP 1B.

Imipenem có độ bền vững cao khi có mặt của các beta-lactamase, bao gồm cả penicillinase và cephalosporinase được tạo ra bởi các chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Imipenem là một chất ức chế mạnh các beta-lactamase được sản sinh bởi một số vi khuẩn Gram âm kháng với hầu hết kháng sinh beta-lactam chẳng hạn *Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp.*, và *Enterobacter spp.*

Trong *in vitro*, imipenem có tác dụng đối với nhiều chủng vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Imipenem đã được chứng minh có khả năng kháng lại hầu hết các chủng vi khuẩn sau, kể cả trong *in vitro* và trong điều trị nhiễm khuẩn lâm sàng bằng thuốc tiêm tĩnh mạch imipenem-cilastatin natri như mô tả trong phần **CHỈ ĐỊNH**.

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương:

Enterococcus faecalis (trước đây là *S. faecalis*)

(Chú ý: Trong *in vitro,* imipenem không có tác dụng đối với *Enterococcus faecium* [trước đây là *S. faecium]*)

Staphylococcus aureus bao gồm cả các chủng sản sinh ra penicillinase

Staphylococcus epidermidis bao gồm cả các chủng sản sinh ra penicillinase

(Chú ý:. Cầu khuẩn kháng methicillin kháng imipenem)

Streptococcus agalactiae (liên cầu khuẩn nhóm B)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm:

Acinetobacter spp.

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Gardnerella vaginalis

https://nhathuocngocanh.com/

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiealla spp.
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Pseudomonas aeruginosa
(CHÚ Ý: Trong *in vitro,* imipenem không có tác dụng đối với *Stenotrophomonas* [(trước đây là *Xanthomonas*, trước đây là *Pseudomonas*] *maltophilia* và một số chủng *Burkholderia cepacia*)
Serratia spp., bao gồm cả *S. Marcescens*

Vi khuẩn kỵ khí Gram dương:
Bifidobacterium spp.
Clostridium spp.
Eubacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococuccus spp.
Propionibacterium spp.

Vi khuẩn kỵ khí Gram âm:
Bacteroides spp. bao gồm cả *B. Fragilis*
Fusobacterium spp.

Các dữ liệu trong *in vitro* sau đã được chứng minh, nhưng trên lâm sàng chưa được biết rõ ràng.
Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của imipenem trong *in vitro* là 4 µg/mL hoặc nhỏ hơn đối với hầu hết (≥ 90%) các chủng vi khuẩn sau, tuy nhiên độ an toàn và hiệu quả của imipenem trong điều trị các nhiễm khuẩn gây nên bởi các vi khuẩn này trên lâm sàng chưa được thiết lập bằng các thử nghiệm lâm sàng đầy đủ và có kiểm soát tốt.

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương:
Bacillus spp.
Listeria monocytogenes
Nocardia spp.
Staphylococcus saprophyticus
Liên cầu khuẩn nhóm C
Liên cầu khuẩn nhóm G
Liên cầu khuẩn nhóm Viridans

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm:
Aeromonas hydrophila
Alcaligenes spp.
Capnocytophaga spp.
Haemophilus ducreyi
Neisseria gonorrhoeae bao gồm cả các chủng sản sinh penicillinase
Pasteuralla spp.
Providencia stuartii

Vi khuẩn kỵ khí Gram âm:
Prevotella bivia
Prevotella disiens
Prevotella melaninogenica
Veillonella spp.

Các thử nghiệm *in vitro* cho thấy imipenem có tác dụng hiệp đồng với các thuốc kháng sinh aminoglycoside đối với một số chủng *Pseudomonas aeruginosa* phân lập.

Các phương pháp kiểm tra độ nhạy cảm

https://nhathuocngocanh.com/

Khi có thể, các phòng thí nghiệm vi sinh ở bệnh viện nên cung cấp cho bác sĩ kết quả các xét nghiệm độ nhạy cảm *in vitro* của các thuốc kháng sinh được sử dụng trong bệnh viện như báo cáo định kỳ trong đó mô tả các thông tin về độ nhạy cảm của các vi khuẩn bệnh viện và các vi khuẩn cộng đồng mắc phải. Các báo cáo này sẽ hỗ trợ các bác sĩ trong việc lựa chọn kháng sinh hiệu quả nhất.

Kỹ thuật pha loãng

Phương pháp định lượng được dùng để xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC). Các nồng độ ức chế tối thiểu này giúp ước tính được độ nhạy cảm của vi khuẩn với các thuốc kháng sinh. Nồng độ ức chế tối thiểu cần được xác định bằng các quy trình đã được chuẩn hóa. Các quy trình chuyển hóa được dựa trên phương pháp pha loãng môi trường nuôi cấy {1,2} hoặc tương đương với nồng độ nuôi cấy đã được chuẩn hoá và nồng độ đã chuẩn hóa của bột imipenem. Các giá trị nồng độ ức chế tối thiểu này được đánh giá theo các tiêu chí ghi trong bảng 1.

Kỹ thuật khuếch tán

Phương pháp định lượng bằng cách đo đường kính vòng vô khuẩn, để ước tính độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với các thuốc kháng sinh. Quy trình tiêu chuẩn hoá này đòi hỏi phải sử dụng nồng độ nuôi cấy tiêu chuẩn {2,3}. Phương pháp này sử dụng các đĩa giấy tẩm 10 µg imipenem để thử nghiệm tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với imipenem. Các tiêu chí đĩa khuếch tán được đánh giá theo các tiêu chí quy định trong bảng 1.

Kỹ thuật kỵ khí

Đối với vi khuẩn kỵ khí, độ nhạy cảm của vi khuẩn với imipenem tính theo nồng độ ức chế tối thiểu có thể được xác định bằng các phương pháp thử đã chuẩn hóa {2,4}. Các giá trị nồng độ ức chế tối thiểu này được đánh giá theo các tiêu chí ghi trong bảng 1.

Các giá trị nồng độ ức chế tối thiểu và đĩa khuếch tán được đánh giá theo các tiêu chí sau:

Bảng 1: Tiêu chí đánh giá tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với Imipenem

Tác nhân gây bệnh	Nồng độ ức chế tối thiểu MIC (µg/mL)			Đĩa khuếch tán Đường kính vòng vô khuẩn (mm)		
	Nhạy cảm (S)	Nhạy cảm trung bình (I)	Kháng (R)	Nhạy cảm (S)	Nhạy cảm trung bình (I)	Kháng (R)
Enterobacteriaceae	≤ 1,0	2,0	≥ 4,0	≥ 23	20-22	≤ 19
Pseudomonas aeruginosa	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	16-18	≤ 15
Acinetobacter spp.	≤ 4	8	≥ 16	≥ 16	14-15	≤ 13
Staphytococcus spp. *	≤ 4	8	≥ 16	≥ 16	14-15	≤ 13
Haemophilus influenzae và *H. parainfulenzae*†	≤ 4	-	-	≥ 16	-	-
Streptococcus pneumoniae‡	≤ 0,12	0,25-0,5	≥ 1	-	-	-
Anaerobes	≤ 4,0	8,0	≥ 16,0	-	-	-

* Đối với vi khuẩn *S. aureus* nhạy cảm với oxacillin và tụ cầu khuẩn coagulase âm tính, các kết quả thử nghiệm đối với các carbapenem, bao gồm cả imipenem, phải được báo cáo dựa trên kết quả thu được từ các tiêu chí đánh giá thường xuyên. Đối với *S.aureus* kháng oxacillin và tụ cầu khuẩn coagulase âm tính, các thuốc kháng sinh beta lactam khác, bao gồm cả các carbapenem, có thể cho hiệu quả trong thử nghiệm *in vitro* nhưng không có hiệu quả trên lâm sàng. Các kết quả đối với các kháng sinh beta lactam khác ngoại trừ các cephalosporin có tác dụng với *Staphylococcus aureus* kháng methicillin nên được báo cáo là kháng thuốc hoặc không báo cáo.

† Đối với một số khuẩn/kháng sinh kết hợp, sự vắng mặt hay hiếm khi xuất hiện của các chủng kháng ngăn cản việc xác định bất kỳ kết quả nào khác ngoài "nhạy cảm". Đối với các chủng có thể cho kết quả là "không nhạy cảm", thì nên xác định loại vi khuẩn và thử mức độ nhạy cảm của thuốc.

‡ Đối với các chủng *S. pneumoniae* phân lập không phải từ màng não, thì nồng độ ức chế tối thiểu của penicillin ≤ 0,06 µg/mL (hoặc đường kính vòng vô khuẩn oxacillin ≥ 20mm) cho thấy sự nhạy cảm với imipenem.

https://nhathuocngocanh.com/

Một báo cáo "Nhạy cảm (S)" cho thấy các vi khuẩn gây bệnh bị ức chế nếu nồng độ thuốc kháng khuẩn tại vị trí nhiễm khuẩn đạt đến nồng độ thường có thể đạt được. Một báo cáo "Nhạy cảm trung bình (I)" cho thấy kết quả sẽ được coi là không rõ ràng, và nếu vi khuẩn không nhạy cảm hoàn toàn với các thuốc thay thế khả thi trên lâm sàng thì cần tiến hành thử lại. Điều này cho biết các ứng dụng trên lâm sàng có thể thực hiện ở các vị trí trên cơ thể nơi nồng độ thuốc được tập trung hoặc trong trường hợp có thể sử dụng thuốc liều cao. Nó cũng cung cấp một vùng đệm ngăn ngừa các yếu tố kỹ thuật nhỏ không kiểm soát được tránh gây ra các quan điểm khác biệt lớn khi xem xét kết quả thử. Một báo cáo "Kháng (R)" cho thấy các vi khuẩn gây bệnh không có khả năng bị ức chế nếu nồng độ thuốc kháng khuẩn tại vị trí nhiễm khuẩn đạt đến nồng độ thường đạt được, và nên lựa chọn thuốc khác.

Kiểm soát chất lượng

Quy trình thử độ nhạy cảm tiêu chuẩn yêu cầu việc sử dụng các vi khuẩn trong phòng thí nghiệm đảm bảo sự chính xác của thuốc thử và nguyên liệu dùng trong định lượng và kỹ thuật của từng cá nhân tham gia thử nghiệm. Vi khuẩn thử nghiệm là chủng vi khuẩn đã được xác định với các đặc tính sinh học đã biết. Chủng vi khuẩn dùng thử nghiệm là chủng rất ổn định, cho kết quả thử nghiệm chuẩn và thống nhất. Bột Imipenem chuẩn cần cho kết quả thử nghiệm ghi trong bảng 2 {2}.

Bảng 2: Kết quả thử nghiệm chấp nhận được cho Imipenem

Vi khuẩn	Nồng độ ức chế tối thiểu MIC (µg/mL)	Đĩa khuếch tán Đường kính vòng vô khuẩn (mm)
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	1-4	20-28
Escherichia coli ATCC 25922	0,06-0,25	26-32
Haemophilus influenzae ATCC 49247	-	21-29
Haemophilus influenzae ATCC 49766	0,25-1,0	-
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,015-0,06	-
Enterococcus faecalis ATCC 29212	0,5-2,0	-
Streptococcus pneumonise ATCC 49619	0,03-0,12	-
Bacteroides fraglis ATCC 25285	0,03-0,25* 0,03-0,125+	-
Bacteroides thetaiotaomicron ATCC 29741	0,25-1,0* 0,125-0,5+	-
Eubacterium lentum ATCC 43055	0,25-2,0* 0,125-0,5+	-

* Nồng độ dùng phương pháp pha loãng trong môi trường nuôi cấy lỏng

\+ Nồng độ dùng phương pháp pha loãng trong môi trường thạch

CHỈ ĐỊNH

TIECARBIN được dùng điều trị các nhiễm khuẩn nặng gây nên bởi các chủng vi khuẩn nhạy cảm sau:

(1) Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới gây nên bởi *Staphylococcus aureus* (chủng sản sinh ra penicillinase), các loài *Acinetobacter*, các loài *Enterobacter, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae*[1], các loài *Klebsiealla, Serratia marcescens.*

(2) Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (có biến chứng và không có biến chứng) gây nên bởi *Enterococcus faecalis, Staphylocuccus aureus* (chủng sản sinh ra penicillinase)[1], các chủng *Enterobacter, Escherichia coli,* các chủng *Klebsiella, Morganella morganii*[1], *Proteus vulgaris*[1], *Providencia rettegeri*[1], *Pseudomonas aeruginosa*

https://nhathuocngocanh.com/

(3) Nhiễm khuẩn trong ổ bụng gây nên bởi *Enterococcus faecalis, Staphylocuccus aureus (*chủng sản sinh ra penicillinase)[1], *Staphylococcus epidermidis,* các chủng *Citrobacter,* các chủng *Enterobacter, Escherichia coli,* các chủng *Klebsiella, Morganella morganii*[1], các chủng *Proteus,* các chủng *Peptococcus,* các chủng *Peptostreptococcus,* các chủng *Propionibacterium*[1], các chủng *Bacteroides* bao gồm cả *B. fragilis,* các chủng *Fusobacterium.*

(4) Nhiễm khuẩn phụ khoa gây nên bởi *Enterococcus faecalis, Staphylocuccus aureus* (chủng sản sinh ra penicillinase)[1], *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus agalactiae* (liên cầu khuẩn nhóm B), các chủng *Enterobacter*[1], các chủng *Peptococcus*[1], các chủng *Peptostreptococcus,* các chủng *Propionibacterium*[1], các chủng *Bacteroides bao gồm B. fragilis*[1]

(5) Nhiễm khuẩn huyết do *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (chủng sản sinh ra penicillinase), các chủng *Enterobacter, Escherichia coli,* các chủng *Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa* , các chủng *Serratia*[1], các chủng *Bacteroides* bao gồm cả *B. fragilis*[1]

(6) Nhiễm khuẩn xương khớp gây nên bởi *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* (chủng sản sinh ra penicillinase), *Staphylococcus epidermidis,* các chủng *Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa*

(7) Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da do *Enterococcus faecalis* , *Staphylococcus aureus* (chủng sản sinh ra penicillinase), *Staphylococcus epidermidis,* các chủng *Acinetobacter,* các chủng *Citrobacter,* các chủng *Enterobacter, Escherichia coli,* các chủng *Klebsiella, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri*[1], *Pseudomonsa aeruginosa,* các chủng *Seeratia,* các chủng *Peptococcus,* các chủng *Peptostreptococcus,* các chủng *Bacteroides* bao gồm cả *B. fragilis,* các chủng *Fusobacterium*[1]

(8) Viêm nội tâm mạc do *Staphylococcus aureus* (chủng sản sinh ra penicillinase)

(9) Nhiễm nhiều loại vi khuẩn: TIECARBIN được chỉ định điều trị nhiễm khuẩn đồng thời nhiều loại vi khuẩn bao gồm cả nhiễm các nhiễm khuẩn trong đó *S. pneumoniae* (viêm phổi, nhiễm trùng huyết), *S. pyogenes* (viêm da và cấu trúc da), hoặc *S. aureus* không sản sinh ra penicillinase là một trong các vi khuẩn gây bệnh. Tuy nhiên, các nhiễm khuẩn chỉ do các vi khuẩn này gây nên thường được điều trị với kháng sinh phổ hẹp hơn, chẳng hạn penicillin G.

TIECARBIN không được chỉ định điều trị viêm màng não vì độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được kiểm chứng.

Thông tin sử dụng thuốc cho trẻ em, xin xem phần **THẬN TRỌNG**, dùng thuốc cho trẻ em, và mục **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**.

[1] Hiệu quả đối với các chủng vi khuẩn này tại hệ cơ quan đó được nghiên cứu trong ít hơn 10 trường hợp nhiễm khuẩn.

Do thuốc có phổ diệt khuẩn rộng đối với vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí Gram dương và Gram âm, TIECARBIN rất hữu ích trong điều trị các nhiễm khuẩn hỗn hợp và được sử dụng như liệu pháp ưu tiên trước khi xác định các vi khuẩn gây bệnh.

Mặc dù cải thiện lâm sàng đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị xơ nang, bệnh phổi mạn tính, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới gây ra bởi *Pseudomonas aeruginosa*, việc tiêu diệt vi khuẩn không nhất thiết phải đạt được.

Như với các kháng sinh nhóm beta-lactam khác, một số chủng *Pseudomonas aeruginosa* có thể phát triển sức đề kháng khá nhanh trong thời gian điều trị bằng TIECARBIN. Trong thời gian điều trị các nhiễm khuẩn gây nên bởi *Pseudomonas aeruginosa*, nên định kỳ kiểm tra tính nhạy cảm của vi khuẩn khi thích hợp.

Các nhiễm khuẩn kháng với các kháng sinh khác, ví dụ cephalosporin, penicillin, và aminoglycosid, đã được chứng minh là có đáp ứng điều trị bằng TIECARBIN.

Để giảm sự phát triển của vi khuẩn kháng thuốc và duy trì hiệu quả của TIECARBIN cũng như các thuốc kháng sinh khác, chỉ nên sử dụng TIECARBIN để phòng ngừa hoặc điều trị các nhiễm khuẩn được chứng minh hoặc khi có nghi ngờ lớn được gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm. Khi đã có các thông tin về tính nhạy cảm và môi trường nuôi cấy, cần xem xét lựa chọn hoặc thay đổi trị trị liệu

https://nhathuocngocanh.com/

kháng khuẩn. Trong trường hợp không có dữ liệu này, các thông tin dịch tễ học địa phương và độ nhạy cảm mẫu có thể đóng góp vào sự lựa chọn điều trị theo kinh nghiệm.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không dùng TIECARBIN cho các bệnh nhân sau:

- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Quá mẫn với bất kỳ kháng sinh carbapenem nào
- Có tiền sử quá mẫn nặng (ví dụ như phản ứng phản vệ, phản ứng da nghiêm trọng) với bất kỳ kháng sinh nào nhóm beta-lactam (như penicillin, cephalosporin).

CẢNH BÁO

CÁC PHẢN ỨNG QUÁ MẪN NGHIÊM TRỌNG ĐÔI KHI GÂY TỬ VONG (SỐC PHẢN VỆ) ĐÃ ĐƯỢC BÁO CÁO Ở CÁC BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ BẰNG KHÁNG SINH BETA-LACTAM. CÁC PHẢN ỨNG NÀY CÓ KHUYNH HƯỚNG XẢY RA Ở NHỮNG NGƯỜI CÓ TIỀN SỬ NHẠY CẢM VỚI NHIỀU DỊ NGUYÊN.

ĐÃ CÓ NHỮNG BÁO CÁO VỀ BỆNH NHÂN CÓ TIỀN SỬ MẪN CẢM VỚI PENICILLIN, XẢY RA PHẢN ỨNG QUÁ MẪN KHI SỬ DỤNG MỘT THUỐC BETA-LACTAM KHÁC. TRƯỚC KHI BẮT ĐẦU ĐIỀU TRỊ BẰNG TIECARBIN, CẦN HỎI BỆNH NHÂN VỀ TIỀN SỬ MẪN CẢM VỚI PENICILLIN, CEPHALOSPORIN, CÁC KHÁNG SINH BETA-LACTAM VÀ CÁC CHẤT GÂY DỊ ỨNG KHÁC. NẾU XẢY RA PHẢN ỨNG DỊ ỨNG, CẦN NGƯNG ĐIỀU TRỊ BẰNG TIECARBIN.

CÁC PHẢN ỨNG PHẢN VỆ NGHIÊM TRỌNG CẦN PHẢI ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ CẤP CỨU NGAY BẰNG EPINEPHRIN, THỞ OXY, TIÊM TĨNH MẠCH STEROID VÀ GIÁM SÁT ĐƯỜNG THỞ, BAO GỒM CẢ ĐẶT NỘI KHÍ QUẢNKHI CẦN THIẾT.

Khả năng co giật

Cơn co giật và tác dụng phụ lên thần kinh trung ương khác, như trạng thái lẫn lộn và múa giật đã được báo cáo trong khi điều trị bằng TIECARBIN (xem **THẬN TRỌNG và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**).

Các báo cáo cho thấy sử dụng đồng thời các carbapenem, bao gồm cả imipenem cho những bệnh nhân đang sử dụng acid valproic hoặc divalproex natri làm giảm nồng độ acid valproic. Kết quả của sự tương tác này là làm cho nồng độ acid valproic có thể giảm xuống dưới nồng độ có tác dụng điều trị, do đó tăng nguy cơ gây co giật. Sử dụng tăng liều của acid valproic hay divalproex natri có thể không đủ loại trừ ảnh hưởng của tương tác này. Do đó không nên sử dụng đồng thời imipenem với acid valproic/ divalproex natri. Các thuốc kháng sinh khác ngoại trừ các carbapenem nên được cân nhắc để điều trị nhiễm khuẩn ở bệnh nhân có cơn co giật được kiểm soát tốt bởi acid valproic hoặc divalproex natri. Nếu việc điều trị bằng TIECARBIN là cần thiết, thì cần xem xét bổ sung trị liệu chống co giật (xem **THẬN TRỌNG**, *Tương tác thuốc*).

Tiêu chảy do *Clostridium difficile* đã được báo cáo xảy ra khi sử dụng gần như tất cả các thuốc kháng sinh, bao gồm cả TIECARBIN, và có thể gây tiêu chảy từ mức độ nhẹ đến viêm đại tràng có thể gây tử vong. Sử dụng các thuốc kháng sinh làm thay đổi hệ vi sinh vật bình thường của ruột dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*.

C. difficile sản sinh độc tố A và B là các tác nhân dẫn đến tiêu chảy do *Clostridium difficile*.

Chủng *C.difficile* sản sinh nhiều độc tố gây tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, các nhiễm khuẩn này có thể kháng lại trị liệu bằng kháng sinh và có thể phải cắt bỏ ruột kết. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* phải được xem xét ở tất cả các bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy khi dùng kháng sinh. Phải xem xét tiền sử dùng thuốc một cách thận trọng vì tiêu chảy do *Clostridium difficile* đã được báo cáo xảy ra sau khi ngừng dùng kháng sinh hai tháng.

Nếu có nghi ngờ hoặc đã xác định được tiêu chảy do *Clostridium difficile*, cần ngừng sử dụng kháng sinh không có tác dụng trực tiếp kháng lại *C. difficile*. Cần kiểm soát chất điện giải và dịch cơ thể, bổ sung protein, dùng kháng sinh điều trị *C. difficile*, và thực hiện phẫu thuật nếu cần thiết.

https://nhathuocngocanh.com/

THẬN TRỌNG

Thận trọng khi dùng thuốc

Thận trọng chung

Các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương như tình trạng lẫn lộn, múa giật, và co giật đã được báo cáo khi điều trị bằng TIECARBIN, đặc biệt khi dùng quá liều khuyến cáo. Các tác dụng không mong muốn này thường xảy ra ở những bệnh nhân bị rối loạn thần kinh trung ương (như tổn thương não hoặc tiền sử co giật) và/ hoặc bị suy giảm chức năng thận. Tuy nhiên, cũng đã có báo cáo về xảy ra tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương ở những bệnh nhân không có rối loạn thần kinh trung ương hoặc suy giảm chức năng thận.

Khi dùng quá liều khuyến cáo, người lớn có độ thanh thải creatinin ≤ 20 mL/phút/1,73m^2, có hoặc không chạy thận nhân tạo, có nguy cơ xảy ra co giật cao hơn những người không bị suy giảm chức năng thận. Do đó, cần tuân thủ chặt chẽ các hướng dẫn về liều dùng cho các đối tượng bệnh nhân này (Xem **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 5 mL/phút/1,73m^2 không nên sử dụng TIECARBIN, trừ khi vừa tiến hành lọc máu trong vòng 48 giờ.

Đối với bệnh nhân chạy thận nhân tạo, chỉ sử dụng TIECARBIN khi lợi ích của việc điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra co giật.

Cần tuân thủ nghiêm ngặt liều dùng và khoảng cách giữa các liều được khuyến cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ gây co giật. Cần dùng thuốc chống co giật ở những bệnh nhân đã biết có nguy cơ co giật. Nếu run, rung giật cơ, hoặc co giật xảy ra, bệnh nhân cần được đánh giá về thần kinh, sử dụng thuốc chống co giật nếu chưa dùng, và xem xét lại liều dùng TIECARBIN để xác định xem có cần giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc.

Cũng như với các kháng sinh khác, sử dụng TIECARBIN kéo dài có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các vi sinh vật không nhạy cảm. Cần theo dõi tình trạng bệnh nhân. Nếu xảy ra bội nhiễm, cần áp dụng các biện pháp thích hợp.

Sử dụng TIECARBIN khi không có bằng chứng hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn hoặc dùng để dự phòng không mang lại lợi ích cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ kháng thuốc.

Thông tin cho bệnh nhân

Bệnh nhân cần được tư vấn để thông báo cho bác sĩ nếu họ đang dùng acid valproic hoặc divalproex natri. Nồng độ acid valproic trong máu có thể giảm xuống dưới khoảng nồng độ có tác dụng điều trị khi sử dụng đồng thời với TIECARBIN. Nếu điều trị bằng TIECARBIN là cần thiết thì cần bổ sung hoặc thay thế thuốc chống co giật để ngăn chặn và/ hoặc điều trị co giật.

Bệnh nhân cần được tư vấn rằng thuốc kháng sinh bao gồm TIECARBIN chỉ được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn. Các thuốc này không điều trị được các bệnh do nhiễm virus (ví dụ như cảm lạnh thông thường). Khi TIECARBIN được kê đơn để điều trị nhiễm khuẩn, bệnh nhân cần biết rằng mặc dù các triệu chứng thường thuyên giảm ngay ở giai đoạn đầu của quá trình điều trị nhưng vẫn cần phải dùng thuốc theo trị liệu khuyến cáo. Bỏ qua liều hoặc không hoàn thành đầy đủ trị liệu có thể:

(1) làm giảm hiệu quả của việc điều trị ngay lập tức và

(2) tăng khả năng vi khuẩn sẽ phát triển sức đề kháng và sẽ không thể điều trị bằng TIECARBIN hay các thuốc kháng sinh khác trong tương lai.

Tiêu chảy là một tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng thuốc kháng sinh, và thường hết khi ngừng sử dụng kháng sinh. Đôi khi sau khi bắt đầu điều trị bằng kháng sinh, bệnh nhân có thể phát hiện phân nhiều nước hoặc có máu (có hoặc không có đau bụng và sốt) thậm chí xuất hiện muộn sau hai hoặc nhiều tháng sau khi dùng liều kháng sinh cuối cùng. Nếu xảy ra tình trạng này, bệnh nhân nên tham khảo ý kiến của bác sĩ càng sớm càng tốt.

Xét nghiệm cận lâm sàng

TIECARBIN thuộc nhóm kháng sinh beta-lactam có độc tính thấp, cần định kỳ đánh giá chức năng các cơ quan trong cơ thể, bao gồm cả thận, gan, và chức năng tạo máu khi dùng thuốc kéo dài.

https://nhathuocngocanh.com/

Khả năng gây ung thư, đột biến gen, suy giảm khả năng sinh sản

Các nghiên cứu dài hạn trên động vật để đánh giá khả năng gây ung thư của imipenem-cilastatin chưa được tiến hành. Các nghiên cứu độc tính với gen đã được thực hiện trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* ở vi khuẩn và động vật có vú. Các xét nghiệm được sử dụng là: xét nghiệm đột biến ở tế bào động vật có vú V79 (imipenem- cilastatin natri đơn độc và imipenem đơn độc), thử nghiệm Ames (cilastatin natri đơn độc và imipenem đơn độc), xét nghiệm tổng hợp AND không định trước (imipenem- cilastatin natri) và thử nghiệm di truyền tế bào chuột trong *in vivo* (imipenem - cilastatin natri). Không có thử nghiệm nào cho thấy bằng chứng gây biến đổi gen.

Thử nghiệm sinh sản ở chuột cống đực và cái được tiến hành với imipenem- cilastatin natri với liều tiêm tĩnh mạch lên đến 80mg/kg/ngày và ở liều dưới da 320mg/kg/ngày, xấp xỉ bằng liều cao nhất khuyến cáo cho người dạng tiêm tĩnh mạch (tính theo mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể). Giảm nhẹ trọng lượng bào thai được quan sát thấy khi sử dụng ở liều cao nhất. Không quan sát thấy tác dụng phụ khác ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, sinh trưởng, khả năng sống của bào thai, sự tăng trưởng hay phát triển sau khi sinh của những con chuột con.

Sử dụng cho trẻ em

Việc sử dụng TIECARBIN cho trẻ em, từ sơ sinh đến 16 tuổi, được thiết lập trên cơ sở các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát của việc sử dụng TIECARBIN ở người lớn và các nghiên cứu lâm sàng sau đây cũng như trên cơ sở dữ liệu ở trẻ em đã được công bố: Dựa trên nghiên cứu đã được công bố trên 178[3] bệnh nhi ≥ 3 tháng tuổi (các nhiễm khuẩn không thuộc hệ thần kinh trung ương), liều khuyến cáo TIECARBIN là 15-25mg/kg/liều mỗi sáu giờ. Liều 25mg/kg/liều ở những bệnh nhân từ 3 tháng đến < 3 tuổi, và 15mg/ kg/liều ở những bệnh nhân 3-12 tuổi cho nồng độ trung bình thấp nhất trong huyết tương của imipenem tương ứng là 1,1 ± 0,4 mg/mL và 0,6 ± 0,2 mg/mL sau khi truyền đa liều trong thời gian 60 phút; nồng độ thấp nhất trong nước tiểu của imipenem cao hơn 10 mg/mL khi dùng hai liều trên. Các liều này cung cấp nồng độ thuốc trong huyết tương và nước tiểu đủ lớn để điều trị các nhiễm khuẩn không thuộc hệ thần kinh trung ương. Dựa trên các nghiên cứu ở người lớn, liều tối đa hàng ngày để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm là 2,0g mỗi ngày, và các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm mức độ trung bình (chủ yếu là một số chủng *P. aeruginosa*) là 4,0 g/ngày. (Xem **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**, Bảng 3). Liều cao hơn (lên đến 90mg/kg/ngày ở trẻ lớn) đã được sử dụng ở bệnh nhân xơ nang. (Xem **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Dựa trên nghiên cứu được tiến hành trên 135[4] bệnh nhi ≤ 3 tháng tuổi (cân nặng ≥ 1.500g), chế độ liều sau được khuyến cáo cho bệnh nhiễm khuẩn không thuộc hệ thần kinh trung ương:

<1 tuần tuổi: 25 mg/ kg mỗi 12 giờ

1-4 tuần tuổi: 25 mg/ kg mỗi 8 giờ

4 tuần - 3 tháng tuổi: 25 mg/kg mỗi 6 giờ.

Trong một nghiên cứu về khoảng liều dành cho trẻ sinh non có cân nặng thấp hơn (670-1.890g), trong tuần đầu tiên sau sinh, liều 20 mg/kg mỗi 12 giờ truyền trong 15-30 phút cho nồng độ cao nhất và thấp nhất trong huyết tương của imipenem tương ứng là 43 mg/mL và 1,7 mg/mL sau khi dùng đa liều. Tuy nhiên, sự tích lũy trung bình của cilastatin ở trẻ sơ sinh có thể xảy ra sau khi dùng đa liều TIECARBIN. Độ an toàn của sự tích lũy thuốc này chưa được biết.

[3] Hai bệnh nhân đều dưới 3 tháng tuổi.

[4] Một bệnh nhân lớn hơn 3 tháng tuổi.

TIECARBIN không được khuyến cáo dùng cho những bệnh nhi bị nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương vì nguy cơ gây co giật.

TIECARBIN không được khuyến cáo dùng cho trẻ em < 30 kg bị suy giảm chức năng thận do chưa có các dữ liệu an toàn.

Sử dụng thuốc cho người già

https://nhathuocngocanh.com/

Trong khoảng 3.600 người ≥ 18 tuổi tham gia nghiên cứu lâm sàng, bao gồm cả nghiên cứu sau khi đưa thuốc ra thị trường, khoảng 2.800 người được sử dụng TIECARBIN. Trong những người sử dụng TIECARBIN, có khoảng 800 người ở độ tuổi 65 trở lên, trong đó có khoảng 300 người ở độ tuổi 75 trở lên. Không quan sát thấy sự khác biệt về độ an toàn và hiệu quả giữa các bệnh nhân lớn tuổi và người trẻ tuổi. Các báo cáo lâm sàng không cho thấy có sự khác biệt trong đáp ứng với thuốc giữa người già và bệnh nhân trẻ hơn, nhưng cũng không loại trừ tăng độ nhạy cảm với thuốc của một số bệnh nhân lớn tuổi.

Thuốc này đã được biết là thải trừ chủ yếu qua thận, và nguy cơ nhiễm độc có thể tăng lên ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Do người già thường có chức năng thận suy giảm nên cần thận trọng trong việc lựa chọn liều lượng, giúp cho việc theo dõi chức năng thận của bệnh nhân.

Không cần điều chỉnh liều lượng theo tuổi tác (xem **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**, *Người lớn*). Cần điều chỉnh liều trong trường hợp suy thận (xem **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**, *Giảm chế độ liều tiêm tĩnh mạch cho người lớn có chức năng thận suy giảm và/hoặc trọng lượng cơ thể <70 kg*).

Phụ nữ có thai và cho con bú

Sử dụng trong thai kỳ: Tác dụng gây quái thai

Ảnh hưởng đến thai kỳ mức độ C: nghiên cứu về khả năng gây quái thai của cilastatin natri ở liều 30, 100 và 300mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch cho thỏ và 40, 200 và 1000mg/kg/ngày tiêm dưới da cho chuột, tương ứng cao gấp khoảng 1,9 và 3,2 lần[2] liều tối đa khuyến cáo hàng ngày dùng cho người (tính theo mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể) dạng tiêm tĩnh mạch imipenem- cilastatin natri (50mg/kg/ngày) trên hai loài cho thấy không có bằng chứng thuốc gây ảnh hưởng xấu đến bào thai. Không quan sát thấy tác dụng gây quái thai ở thỏ khi tiêm tĩnh mạch imipenem với liều 15, 30 hoặc 60mg/kg/ngày và chuột khi tiêm tĩnh mạch imipenem với liều 225, 450, hoặc 900mg/kg/ngày, tương ứng cao gấp khoảng 0,4 và 2,9 lần[2] liều tối đa khuyến cáo hàng ngày dùng cho người (tính theo mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể) ở hai loài.

Nghiên cứu về khả năng gây quái thai với imipenem- cilastatin natri tiêm tĩnh mạch ở liều 20 và 80, và một liều tiêm dưới da 320mg/kg/ngày, gấp 0,5 lần[2] (ở chuột nhắt) đến xấp xỉ bằng (ở chuột cống) liều cao nhất khuyến cáo tiêm tĩnh mạch hàng ngày cho người (tính theo mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể) ở loài gặm nhấm mang thai trong thời gian phát triển các cơ quan chính, cho thấy không có bằng chứng thuốc gây quái thai.

[2] Căn cứ vào diện tích bề mặt cơ thể bệnh nhân là 1,6 m^2 (trọng lượng 60kg).

Khi tiêm dưới da imipenem- cilastatin natri cho thỏ đang mang thai ở liều tương đương với liều thông thường tiêm tĩnh mạch cho người và cao hơn (1000-4000mg/ngày), gây giảm trọng lượng cơ thể, tiêu chảy, và tử vong mẹ. Khi dùng liều tương đương imipenem- cilastatin natri tiêm cho thỏ không mang thai, tình trạng giảm trọng lượng cơ thể, tiêu chảy, và tử vong cũng đã xảy ra. Tình trạng không dung nạp này giống như những gì đã quan sát được với các kháng sinh khác nhóm beta-lactam đối với loài này và có lẽ là do sự thay đổi hệ sinh vật đường ruột.

Một nghiên cứu về khả năng gây quái thai ở khỉ đuôi dài mang thai khi dùng imipenem- cilastatin natri với liều 40mg/kg/ngày (tiêm tĩnh mạch nhanh) hoặc 160mg/kg/ngày (tiêm dưới da) cho thấy độc tính đối với động vật mẹ bao gồm buồn nôn, thờ ơ, giảm cân, tiêu chảy, sảy thai, và tử vong trong một số trường hợp. Ngược lại, không quan sát thấy độc tính đáng kể khi dùng thuốc cho khỉ đuôi dài không mang thai với liều imipenem- cilastatin natri lên đến 180mg/kg/ngày (tiêm dưới da). Khi dùng liều imipenem- cilastatin natri (khoảng 100mg/kg/ngày hoặc khoảng 0,6 lần[2] liều tối đa tiêm tĩnh mạch khuyến cáo hàng ngày dùng cho người) cho khỉ đuôi dài mang thai với tốc độ truyền tĩnh mạch tương tự khi sử dụng trong lâm sàng cho người, xuất hiện tình trạng không dung nạp nhẹ ở động vật mẹ (thỉnh thoảng nôn), không gây tử vong động vật mẹ, không gây quái thai, nhưng gia tăng tỷ lệ chết phôi so với nhóm đối chứng.

https://nhathuocngocanh.com/

Khi tiêm imipenem-cilastatin dưới da chuột vào cuối thời kỳ mang thai ở liều lượng lên đến 320mg/kg/ngày, xấp xỉ bằng với liều cao nhất khuyến cáo cho người (tính theo mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể), thì không quan sát thấy tác dụng có hại ảnh hưởng đến bào thai hoặc chuột bú mẹ.
Tuy nhiên, chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát được tiến hành trên phụ nữ mang thai. TIECARBIN chỉ nên được sử dụng trong khi mang thai nếu lợi ích của việc điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho người mẹ và thai nhi.
Phụ nữ cho con bú
Chưa biết liệu imipenem- cilastatin natri có được tiết vào sữa mẹ hay không. Vì có rất nhiều thuốc được tiết vào sữa mẹ, do đó cần thận trọng khi sử dụng TIECARBIN cho phụ nữ đang cho con bú.
Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc
Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, có một số tác dụng không mong muốn (như chóng mặt, buồn ngủ, hạ huyết áp, ù tai, điếc,...) do thuốc này gây ra có thể làm suy giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của một số bệnh nhân.

TƯƠNG TÁC THUỐC
Tăng độc tính: Các kháng sinh beta - lactam và probenecid có thể làm tăng độc tính của TIECARBIN.
Tương tác thuốc
Co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị đồng thời bằng ganciclovir và TIECARBIN. Không nên sử dụng đồng thời các loại thuốc này trừ khi đã cân nhắc lợi ích của việc điều trị và nguy cơ có thể xảy ra.
Do khi sử dụng đồng thời TIECARBIN và probenecid chỉ làm tăng rất ít nồng độ trong huyết tương và thời gian bán thải của imipenem, nên không khuyến cáo sử dụng đồng thời probenecid và TIECARBIN.
Không nên trộn lẫn hoặc thêm TIECARBIN vào các kháng sinh khác. Tuy nhiên, TIECARBIN có thể được dùng đồng thời với các kháng sinh khác, như các aminoglycosid.
Các báo cáo cho thấy sử dụng đồng thời các carbapenem, bao gồm cả imipenem cho những bệnh nhân đang sử dụng acid valproic hoặc divalproex natri làm giảm nồng độ acid valproic. Kết quả của sự tương tác này là làm cho nồng độ acid valproic có thể giảm xuống dưới nồng độ có tác dụng điều trị, do đó tăng nguy cơ gây co giật. Mặc dù cơ chế của tương tác này chưa được biết, các dữ liệu từ các nghiên cứu *in vitro* và trên động vật cho thấy các carbapenem có thể ức chế quá trình thủy phân của chất chuyển hóa glucuronide của acid valproic (VPA - g) trở lại thành acid valproic, do đó làm giảm nồng độ acid valproic trong huyết thanh (xem **CẢNH BÁO**, *Khả năng gây co giật*).
Thuốc chống đông máu dùng đường uống
Sử dụng đồng thời thuốc kháng sinh với warfarin có thể làm tăng tác dụng chống đông máu của warfarin. Có nhiều báo cáo về sự tăng tác dụng chống đông máu của các thuốc chống đông máu dùng đường uống, bao gồm warfarin ở bệnh nhân sử dụng đồng thời với thuốc kháng khuẩn. Cần theo dõi thường xuyên chỉ số INR trong và ngay sau khi sử dụng đồng thời thuốc kháng sinh với thuốc chống đông máu dùng đường uống.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN
Người lớn:
TIECARBIN khi tiêm tĩnh mạch thường được dung nạp tốt. Có nhiều người trong số 1.723 bệnh nhân được điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng là bệnh nặng, đã mắc nhiều bệnh khác và suy giảm chức năng sinh lý các cơ quan của cơ thể, điều này gây khó khăn để xác định mối quan hệ nhân quả giữa các tác dụng không mong muốn gặp phải và việc sử dụng TIECARBIN.
Phản ứng có hại tại chỗ:
Các phản ứng có hại tại chỗ đã được báo cáo là có thể, có lẽ, hoặc chắc chắn liên quan đến việc điều trị bằng TIECARBIN là:

https://nhathuocngocanh.com/

Viêm tĩnh mạch/huyết khối – 3,1%
Đau ở vị trí tiêm - 0,7%
Ban đỏ tại vị trí tiêm - 0,4%
Chai cứng tĩnh mạch - 0,2%
Nhiễm trùng tĩnh mạch - 0,1%

Phản ứng có hại toàn thân:

Phản ứng có hại toàn thân thường xuyên nhất được báo cáo là có thể, có lẽ, hoặc chắc chắn liên quan đến TIECARBIN là buồn nôn (2,0%), tiêu chảy (1,8%), nôn (1,5%), phát ban (0,9%), sốt (0,5%), hạ huyết áp (0,4 %), co giật (0,4 %) (xem **THẬN TRỌNG**), chóng mặt (0,3%) , ngứa (0,3%), mày đay (0,2%), buồn ngủ (0,2%).

Phản ứng có hại toàn thân khác được báo cáo là có thể, có lẽ, hoặc chắc chắn có liên quan xảy ra ở ít hơn 0,2% số bệnh nhân hoặc báo cáo sau khi thuốc được lưu hành được sắp xếp theo hệ cơ quan theo thứ tự giảm mức độ nghiêm trọng:

Tiêu hóa: viêm đại tràng giả mạc (viêm đại tràng giả mạc có thể xảy ra trong và sau khi điều trị bằng kháng sinh, xem **CẢNH BÁO**), xuất huyết đại tràng, viêm gan (bao gồm cả viêm gan cấp), suy gan, vàng da, viêm dạ dày ruột, đau bụng, viêm lưỡi, sưng lưỡi, xỉn màu răng và/hoặc lưỡi, ợ nóng, đau họng, tăng tiết nước bọt

Huyết học: suy giảm hồng cầu, ức chế tuỷ xương, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu tan huyết

Thần kinh trung ương: bệnh não, run, lẫn lộn, rung giật cơ, dị cảm, chóng mặt, nhức đầu, rối loạn tâm thần bao gồm ảo giác

Giác quan: điếc, ù tai, nhạt miệng

Hô hấp: khó chịu ở ngực, khó thở, thở gấp, đau cột sống ngực

Tim mạch: đánh trống ngực, nhịp tim nhanh

Da: hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, ban đỏ đa dạng, phù thần kinh mạch, đỏ bừng mặt, tím tái, tăng tiết mồ hôi, thay đổi màu da, nhiễm nấm candida, ngứa;

Thận: suy thận cấp, ít niệu/vô niệu, đa niệu, nước tiểu biến màu.

Vai trò của TIECARBIN trong thay đổi chức năng thận là khó đánh giá, vì yếu tố ảnh hưởng đến chứng ni-tơ huyết trước thận hoặc suy thận thường đã có sẵn.

Thay đổi các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng:

Các ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm cận lâm sàng không tính đến mối quan hệ giữa các thuốc được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc sau khi lưu hành trên thị trường là:

Gan: Tăng ALT (SGPT), AST (SGOT), phosphatase kiềm, bilirubin, và LDH

Máu: Tăng bạch cầu ái toan, xét nghiệm Coombs dương tính giả, tăng bạch cầu, tăng tiểu cầu, giảm hemoglobin và hematocrit, mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu đơn nhân, thời gian protrombin bất thường, giảm tế bào lympho, tăng bạch cầu ưa bazơ.

Điện giải: Giảm natri huyết thanh, tăng kali huyết, tăng clorid huyết

Thận: Tăng BUN, creatinin

Xét nghiệm nước tiểu: protein trong nước tiểu, nước tiểu có máu, nước tiểu chứa bạch cầu, nước tiểu đục, bilirubin nước tiểu, và urobilinogen nước tiểu.

Trẻ em:

Trong các nghiên cứu trên 178 bệnh nhi ≥ 3 tháng tuổi, các tác dụng không mong muốn sau đây đã được ghi nhận:

https://nhathuocngocanh.com/

Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất
không tính tới mối quan hệ giữa các thuốc (tần suất xảy ra > 1%)

Tác dụng không mong muốn	Số lượng bệnh nhân (%)
Hệ tiêu hoá	
Tiêu chảy	7* (3,9)
Viêm dạ dày ruột	2 (1,1)
Nôn	2* (1,1)
Da	
Phát ban	4 (2,2)
Kích ứng da tại vị trí tiêm	2 (1,1)
Hệ tiết niệu sinh dục	
Nước tiểu biến màu	2 (1,1)
Hệ tim mạch	
Viêm tĩnh mạch	4 (2,2)

* Một bệnh nhân có cả hai triệu chứng nôn và tiêu chảy và được tính trong mỗi loại

Trong các nghiên cứu tiến hành trên 135 bệnh nhân (từ trẻ sơ sinh đến 3 tháng tuổi), các tác dụng không mong muốn sau đây đã được ghi nhận:

Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất
không tính tới mối quan hệ giữa các thuốc (tần suất xảy ra > 1%)

Tác dụng không mong muốn	Số lượng bệnh nhân (%)
Hệ tiêu hoá	
Tiêu chảy	4 (3,0%)
Nhiễm nấm candida miệng	2 (1,5%)
Da	
Phát ban	2 (1,5%)
Hệ tiết niệu sinh dục	
Thiểu niệu/vô niệu	3 (2,2%)
Hệ tim mạch	
Nhịp tim nhanh	2 (1,5%)
Hệ thần kinh	
Co giật	8 (5,9%)

https://nhathuocngocanh.com/

Bệnh nhân (≥ 3 tháng tuổi) có các thông số xét nghiệm bình thường trước điều trị nhưng bất thường khi điều trị

Chỉ số xét nghiệm	Bất thường	Số lượng bệnh nhân có dấu hiệu bất thường* Số lượng bệnh nhân được xét nghiệm (%)	
Hemoglobin	Tuổi < 5 tháng <10 gm % 6 tháng–12 tuổi <11,5 gm %	19/129	(14,7)
Hematocrit	Tuổi < 5 tháng < 30% thể tích 6 tháng–12 tuổi < 34,5% thể tích	23/129	(17,8)
Bạch cầu trung tính	≤ 1000/mm^3 (tuyệt đối)	4/123	(3,3)
Bạch cầu ái toan	≥ 7%	15/117	(12,8)
Tiểu cầu	≥ 500.000 /mm^3	16/119	(13,4)
Protein nước tiểu	≥ 1	8/97	(8,2)
Creatinin huyết thanh	>1,2 mg/dL	0/105	(0)
BUN	> 22 mg/dL	0/108	(0)
AST (SGOT)	> 36 IU/L	14/78	(17,9)
ALT (SGFT)	> 30 IU/L	10/93	(10,8)

Bệnh nhân (<3 tháng tuổi) có các thông số xét nghiệm bình thường trước điều trị nhưng bất thường khi điều trị

Chỉ số xét nghiệm	Số lượng bệnh nhân có bất thường* (%)
Tỉ lệ bạch cầu ái toan↑	11 (9,0%)
Hematocrit↓	3 (2,0%)
Hematocrit ↑	1 (1,0%)
Tiểu cầu↑	5 (4,0%)
Tiểu cầu ↓	2 (2,0%)
Creatinin huyết thanh↑	5 (5,0%)
Bilirubin↑	3 (3,0%)
Bilirubin↓	1 (1,0%)
AST (SGOT) ↑	5 (6,0%)
ALT (SGPT) ↑	3 (3,0%)
Phosphat kiềm huyết thanh ↑	2 (3,0%)

* Các mẫu sử dụng cho tỷ lệ phần trăm là số lượng bệnh nhân được xét nghiệm trong hoặc sau điều trị, và do đó, thay đổi theo xét nghiệm.

Phân tích các dữ liệu đã được công bố và các tác dụng không mong muốn được báo cáo cho kết quả tương tự giữa người lớn và trẻ em.

QUÁ LIỀU

Độc tính cấp khi dùng imipenem- cilastatin natri tỷ lệ 1:1 theo đường tĩnh mạch đã được nghiên cứu ở chuột với liều 751-1359 mg/kg. Sau khi dùng thuốc, sự mất điều vận nhanh chóng xảy ra và giật rung đã được ghi nhận trong khoảng 45 phút. Trường hợp tử vong xảy ra trong vòng 4-56 phút ở tất cả các liều.

https://nhathuocngocanh.com/

Độc tính cấp khi dùng imipenem-cilastatin natri theo đường tĩnh mạch xuất hiện sau 5-10 phút dùng thuốc cho chuột cống với liều 771-1583 mg/kg. Trong tất cả các nhóm liều, thì chuột cái có triệu chứng giảm hoạt động, thở chậm, sụp mí và giật rung trước khi chết; trong khi đó ở chuột đực, tình trạng sụp mí được ghi nhận ở tất cả các liều trong khi run và giật rung được quan sát thấy ở tất cả các liều trừ liều thấp nhất (771 mg/kg). Trong một nghiên cứu khác trên chuột, sự mất sự điều hòa, thở chậm, và giảm hoạt động trên chuột cái được ghi nhận ở tất cả các liều trừ liều thấp nhất (550 mg/kg); tử vong sau khi giật rung. Ở chuột đực, run được ghi nhận xảy ra ở tất cả các liều và giật rung, sụp mí được ghi nhận ở hai liều cao nhất (1130 và 1734 mg/kg). Tử vong xảy ra sau 6 đến 88 phút khi dùng liều 771-1734 mg/kg.
Trong trường hợp quá liều, ngưng sử dụng TIECARBIN, tiến hành điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Imipenem – cilastatin natri có thể được loại bỏ bởi quá trình thẩm tách. Tuy nhiên, lợi ích của phương pháp này trong xử trí quá liều chưa được khẳng định.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Người lớn:

Liều lượng khuyến cáo cho TIECARBIN được biểu thị theo lượng imipenem. Dung dịch thuốc chứa một lượng cilastatin tương đương. Mỗi liều 125 mg, 250 mg, hoặc 500 mg nên được truyền tĩnh mạch trong thời gian 20 đến 30 phút. Mỗi liều 750 mg hoặc 1000 mg nên được truyền trong 40 đến 60 phút. Ở những bệnh nhân bị buồn nôn trong khi truyền thuốc, tốc độ truyền có thể giảm đi.
Tổng liều TIECARBIN hàng ngày phụ thuộc vào loại hoặc mức độ nặng nhẹ của nhiễm khuẩn và sự chia liều phụ thuộc và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh, chức năng thận và trọng lượng cơ thể. Người lớn có chức năng thận suy giảm, được đánh giá bởi độ thanh thải creatinin ≤ 70 mL/phút/1,73 m^2, cần được điều chỉnh liều lượng như mô tả trong phần kế tiếp của hướng dẫn này.
Liều dùng tiêm tĩnh mạch cho người lớn với chức năng thận bình thường và thể trọng ≥ 70 kg:
Liều được ghi trong Bảng 3 được tính cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường và trọng lượng cơ thể là 70 kg. Các liều này nên được sử dụng cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 71mL/phút/1,73 m^2 và trọng lượng cơ thể ≥ 70 kg. Cần phải giảm liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 70 mL/phút/1,73 m^2 và/hoặc trọng lượng cơ thể dưới 70 kg. (Xem Bảng 4 và 5).
Chế độ liều trong cột A của Bảng 3 được khuyến cáo cho các nhiễm khuẩn gây nên bởi vi khuẩn nhạy cảm đại diện cho phần lớn các loài vi khuẩn gây bệnh. Chế độ liều trong cột B của Bảng 3 được khuyến cáo cho các nhiễm khuẩn gây nên bởi các vi khuẩn có độ nhạy cảm trung bình với imipenem, chủ yếu là một số chủng *P. aeruginosa*.

BẢNG 3: CHẾ ĐỘ LIỀU THEO ĐƯỜNG TĨNH MẠCH CHO NGƯỜI LỚN CÓ CHỨC NĂNG THẬN BÌNH THƯỜNG VÀ CÂN NẶNG ≥ 70 kg

Loại hoặc mức độ nhiễm khuẩn	**A** **Vi khuẩn nhạy cảm bao gồm cả hiếu khí Gram âm và Gram dương và vi khuẩn kỵ khí**	**B** **Vi khuẩn nhạy cảm mức độ trung bình, chủ yếu là một số chủng *P. aeruginosa***
Nhẹ	250 mg mỗi 6 giờ (TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 1,0g)	500 mg mỗi 6 giờ (TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 2,0g)
Trung bình	500 mg mỗi 8 giờ (TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 1,5g) hoặc 500 mg mỗi 6 giờ (TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 2,0g)	500 mg mỗi 6 giờ (TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 2,0g) hoặc 1g mỗi 8 giờ (TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 3,0g)
Nặng, đe dọa tính mạng	500 mg mỗi 6 giờ (TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 2,0g)	1g mỗi 8 giờ (TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 3,0g) hoặc 1g mỗi 6 giờ (TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 4,0g)
Nhiễm trùng đường	250 mg mỗi 6 giờ	250 mg mỗi 6 giờ

https://nhathuocngocanh.com/

tiết niệu không có biến chứng	(TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 1,0g)	(TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 1,0g)
Nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng	500 mg mỗi 6 giờ (TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 2,0g)	500 mg mỗi 6 giờ (TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY = 2,0g)

Do TIECARBIN có tính kháng khuẩn mạnh, nên tổng liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 50mg/kg/ngày hoặc 4,0 g/ngày, tùy theo giá trị nào nhỏ hơn. Không có bằng chứng cho thấy liều cao hơn cho hiệu quả điều trị tốt hơn. Tuy nhiên, bệnh nhân > 12 tuổi bị xơ nang có chức năng thận bình thường được điều trị bằng TIECARBIN ở liều lên đến 90 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần, không vượt quá 4,0 g/ngày.

Chế độ giảm liều theo đường tĩnh mạch cho người lớn suy thận và/hoặc thể trọng <70 kg:

Bệnh nhân có thanh thải creatinin ≤70 mL/phút/1,73 m^2 và/hoặc thể trọng dưới 70 kg cần giảm liều TIECARBIN theo chỉ dẫn trong bảng dưới đây. Thanh thải creatinin có thể được tính toán từ nồng độ creatinin huyết thanh theo công thức sau:

$$\text{Thanh thải creatinin (Nam giới)} = \frac{(\text{thể trọng tính theo kg}) \times (140 - \text{tuổi})}{72 \times (\text{nồng độ creatinin tính theo mg/dL})}$$

$$\text{Thanh thải creatinin (Nữ giới)} = 0{,}85 \times \text{giá trị trên}$$

Để xác định liều cho người lớn có chức năng thận suy giảm và/hoặc thể trọng giảm:

1. Chọn tổng liều hàng ngày từ Bảng 3 dựa trên đặc điểm nhiễm khuẩn.
2. a) Nếu tổng liều hàng ngày là 1,0g; 1,5g hoặc 2,0g, sử dụng tiểu mục thích hợp của Bảng 4 và tiếp tục với bước 3.

b) Nếu tổng liều hàng ngày là 3,0g hoặc 4,0g, sử dụng tiểu mục thích hợp của Bảng 5 và tiếp tục với bước 3.

3. Từ Bảng 4 hoặc 5:

a) Chọn trọng lượng cơ thể trên bên trái gần nhất với trọng lượng cơ thể của bệnh nhân (kg).

b) Chọn mức độ thanh thải creatinin của bệnh nhân.

c) Chế độ liều điều chỉnh giảm là nơi giao nhau giữa hàng và cột.

BẢNG 4: GIẢM LIỀU TIECARBIN TIÊM TĨNH MẠCH Ở NGƯỜI LỚN BỊ SUY THẬN VÀ/HOẶC CÂN NẶNG < 70 kg

Và cân nặng (kg) là:	NẾU TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY Ở BẢNG 3 LÀ:											
	1,0 g/ngày				1,5 g/ngày				2,0 g/ngày			
	Và thanh thải creatinin (mL/phút/1,73m^2) là:				Và thanh thải creatinin (mL/phút/1,73m^2) là:				Và thanh thải creatinin (mL/phút/1,73m^2) là:			
	≥71	41-70	21-40	6-20	≥71	41-70	21-40	6-20	≥71	41-70	21-40	6-20
	thì chế độ liều điều chỉnh giảm (mg) là:				thì chế độ liều điều chỉnh giảm (mg) là:				thì chế độ liều điều chỉnh giảm (mg) là:			
≥70	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ	250 mỗi 12 giờ	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 12 giờ
60	250 mỗi 8 giờ	125 mỗi 6 giờ	250 mỗi 12 giờ	125 mỗi 12 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 12 giờ	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ
50	125	125	125	125	250	250	250	250	250	250	250	250

https://nhathuocngocanh.com/

	mỗi 6 giờ	mỗi 6 giờ	mỗi 8 giờ	mỗi 12 giờ	mỗi 6 giờ	mỗi 8 giờ	mỗi 12 giờ	mỗi 12 giờ	mỗi 6 giờ	mỗi 6 giờ	mỗi 8 giờ	mỗi 12 giờ
40	125 mỗi 6 giờ	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 12 giờ	125 mỗi 12 giờ	250 mỗi 8 giờ	125 mỗi 6 giờ	125 mỗi 6 giờ	125 mỗi 12 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ	250 mỗi 12 giờ
30	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 12 giờ	125 mỗi 12 giờ	125 mỗi 6 giờ	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 12 giờ	250 mỗi 8 giờ	125 mỗi 6 giờ	125 mỗi 8 giờ	125 mỗi 12 giờ

BẢNG 5: GIẢM LIỀU TIECARBIN TIÊM TĨNH MẠCH Ở NGƯỜI LỚN BỊ SUY THẬN VÀ/HOẶC CÂN NẶNG < 70kg

Và cân nặng (kg) là:	Nếu TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY ở BẢNG 3 là 3,0 g/ngày				4,0 g/ngày			
	Và thanh thải creatinin (mL/phút/1,73m^2) là:				Và thanh thải creatinin (mL/phút/1,73m^2) là:			
	≥71	41-70	21-40	6-20	≥71	41-70	21-40	6-20
	thì chế độ liều điều chỉnh giảm (mg) là:				thì chế độ liều điều chỉnh giảm (mg) là:			
≥70	1000 mỗi 8 giờ	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 8 giờ	500 mỗi 12 giờ	1000 mỗi 8 giờ	750 mỗi 8 giờ	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 12 giờ
60	750 mỗi 8 giờ	500 mỗi 8 giờ	500 mỗi 8 giờ	500 mỗi 12 giờ	1000 mỗi 8 giờ	750 mỗi 8 giờ	500 mỗi 8 giờ	500 mỗi 12 giờ
50	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 12 giờ	750 mỗi 8 giờ	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 8 giờ	500 mỗi 12 giờ
40	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 12 giờ
30	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ	500 mỗi 8 giờ	250 mỗi 6 giờ	250 mỗi 8 giờ	250 mỗi 12 giờ

Bệnh nhân có thanh thải creatinin từ 6-20 mL/phút/1,73 m^2 nên được điều trị bằng TIECARBIN với liều 125 mg hoặc 250 mỗi 12 giờ cho hầu hết các vi khuẩn gây bệnh. Có thể có khả năng tăng nguy cơ co giật khi dùng liều 500 mg mỗi 12 giờ cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 5 mL/phút/1,73 m^2 không nên điều trị bằng TIECARBIN trừ khi được chạy thận nhân tạo trong vòng 48 giờ. Chưa có đủ thông tin về việc sử dụng TIECARBIN cho bệnh nhân thẩm phân phúc mạc.

Chạy thận nhân tạo:

Khi điều trị cho bệnh nhân có thanh thải creatinin ≤ 5 mL/phút/1,73 m^2 và đang chạy thận nhân tạo, dùng liều khuyến cáo cho bệnh nhân có thanh thải creatinin từ 6-20 mL/phút/1,73 m^2. (Xem *Chế độ giảm liều theo đường tĩnh mạch cho người lớn suy thận và/hoặc thể trọng <70 kg*). Cả imipenem và cilastatin đều được loại bỏ bởi quá trình chạy thận nhân tạo. Bệnh nhân nên dùng TIECARBIN sau khi chạy thận nhân tạo và khoảng 12 giờ sau khi kết thúc chạy thận. Bệnh nhân lọc máu, đặc biệt là những người có tiền sử bệnh thần kinh trung ương, nên được theo dõi cẩn thận. Đối với bệnh nhân chạy thận nhân tạo, chỉ dùng TIECARBIN khi lợi ích của việc điều trị lớn hơn nguy cơ xảy ra cơn co giật. (xem **THẬN TRỌNG**).

https://nhathuocngocanh.com/

Trẻ em:

Xem **THẬN TRỌNG,** *Sử dụng cho trẻ em*

Đối với trẻ em ≥ 3 tháng tuổi, liều khuyến cáo cho các nhiễm khuẩn không thuộc hệ thần kinh trung ương là 15-25 mg/kg/liều, dùng mỗi sáu giờ. Dựa trên các nghiên cứu ở người lớn, liều tối đa hàng ngày để điều trị nhiễm khuẩn gây nên bởi các vi khuẩn nhạy cảm là 2,0 g mỗi ngày, và các nhiễm khuẩn gây nên bởi các vi khuẩn nhạy cảm mức độ trung bình (chủ yếu là một số chủng *P. aeruginosa*) là 4,0 g/ngày. Liều cao hơn (lên đến 90 mg/kg/ngày ở trẻ lớn) đã được sử dụng ở bệnh nhân xơ nang.

Đối với trẻ em ≤ 3 tháng tuổi (cân nặng ≥ 1.500 g), chế độ liều sau đây được khuyến cáo cho các nhiễm khuẩn không thuộc hệ thần kinh trung ương:

<1 tuần tuổi: 25 mg/kg mỗi 12 giờ

1-4 tuần tuổi: 25 mg/kg mỗi 8 giờ

4 tuần-3 tháng tuổi: 25 mg/kg mỗi 6 giờ.

Liều ≤ 500 mg nên được truyền tĩnh mạch trong 15 đến 30 phút. Liều lớn hơn 500 mg nên được truyền tĩnh mạch trong 40 đến 60 phút.

TIECARBIN không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em bị nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương vì nguy cơ xảy ra co giật.

TIECARBIN không được khuyến cáo dùng cho trẻ em < 30 kg bị suy giảm chức năng thận vì không có dữ liệu dùng thuốc cho những đối tượng này.

CÁCH PHA DUNG DỊCH TIÊM TRUYỀN

Lọ chứa bột pha tiêm

Lượng bột trong lọ phải được pha thành hỗn dịch và chuyển sang bao bì chứa 100ml dung dịch tiêm truyền thích hợp.

Có thể thêm vào lọ khoảng 10 mL dung dịch tiêm truyền thích hợp (xem Danh sách dung môi trong **TÍNH TƯƠNG THÍCH VÀ ĐỘ ỔN ĐỊNH**). Lắc đều và chuyển hỗn dịch thu được vào bao bì chứa dung dịch tiêm truyền.

Benzyl alcol là chất bảo quản có liên quan đến độc tính ở trẻ sơ sinh. Trong khi độc tính này chưa được chứng minh ở trẻ em lớn hơn ba tháng tuổi, nhưng trẻ em nhỏ trong độ tuổi này cũng có thể có nguy cơ bị ngộ độc benzyl alcol. Vì vậy, không nên sử dụng các dung môi chứa benzyl alcol để pha TIECARBIN khi sử dụng cho trẻ em ở độ tuổi này.

LƯU Ý: HỖN DỊCH PHA TỪ LỌ BỘT KHÔNG DÙNG ĐỂ TRUYỀN TRỰC TIẾP.

Lặp lại thao tác trên với 10 ml dung dịch tiêm truyền để đảm bảo lượng thuốc đã được chuyển hết sang dung dịch tiêm truyền. **Lắc đều hỗn hợp thu được đến khi thu được dung dịch trong.**

TÍNH TƯƠNG THÍCH VÀ ĐỘ ỔN ĐỊNH

Trước khi pha:

Bột TIECARBIN khô cần được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Dung dịch đã pha:

Dung dịch TIECARBIN đã pha không màu hoặc có màu vàng. Sự thay đổi màu sắc trong phạm vi trên không ảnh hưởng đến hiệu lực của thuốc.

Lọ chứa hỗn dịch đã pha

Hỗn dịch TIECARBIN đã pha trong lọ bằng các dung môi pha loãng sau (xem **CÁCH PHA DUNG DỊCH TIÊM TRUYỀN**) ổn định trong vòng 4 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (5°C). Các dung dịch TIECARBIN đã pha loãng không nên để lạnh.

Dung dịch tiêm natri clorid 0,9%

Dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc 10%

Dung dịch tiêm dextrose 5% và natri clorid 0,9%

Dung dịch tiêm dextrose 5% và natri clorid 0,225% hoặc 0,45%

Dung dịch tiêm dextrose 5% và kali clorid 0,15% Manitol 5% và 10%

https://nhathuocngocanh.com/

Không nên trộn hoặc thêm TIECARBIN vào các kháng sinh khác. Tuy nhiên, TIECARBIN có thể được dùng đồng thời với các kháng sinh khác, như aminoglycosid.

CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

Không có.

Sản xuất bởi:

SAVIOR LIFETEC CORPORATION TAINAN BRANCH INJECTION PLANT

4F, No.12 & 16, Chuangye Rd., Xinshi Dist., Tainan 74144, Đài Loan.

CÔNG TY CỔ PHẦN SẢN XUẤT VÀ THƯƠNG MẠI SONG SƠN

TỔNG GIÁM ĐỐC

Trần Việt Hải

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG

P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh