

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 16/01/2018

Lần đầu:/...../.....

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**



NHÃN HỘP 50 LỌ

150 mm

60 mm

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: vui lòng xem tờ hướng dẫn sử dụng đính kèm.

Bảo quản dưới 30°C.

Lưu ý: Để hoàn nguyên, thuốc cần được pha với 100 mL dung môi thích hợp. Lắc cho đến khi dung dịch trở nên trong suốt.

Dung dịch hoàn nguyên ổn định trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng (25°C) hoặc trong 24 giờ khi bảo quản lạnh (2-8°C). Bộ phận dung dịch không sử dụng sau thời điểm trên.

SDK/REG.: XX-XXXX-XX

DNNK:

Số lô SX/LOT.
NSX/MFG.
HĐ/EXP.

R THUỐC BÁN THEO ĐƠN.

(imipenem monohydrate/cilastatin sodium, MSD)
TIENAM[®]

500 mg/500 mg

HỘP 50 LỌ



ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM - ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

Chỉ dùng để truyền tĩnh mạch.
Mỗi lọ 20 ml chứa bột vô trùng imipenem monohydrate tương đương 500 mg imipenem khan và cilastatin natri tương đương 500 mg cilastatin.

Sản xuất tại:

Merck Sharp & Dohme Corp.,
2778 South East Side Highway, Elkton,
Virginia 22827, Hoa Kỳ.

Dán nhãn và đóng gói cấp 2 tại:
Công ty Cổ phần Dược phẩm OPV
Số 27, Đường 3A, Khu Công nghiệp Biên Hòa II,
Phường An Bình, Tp. Biên Hòa, Tỉnh Đồng Nai,
theo hợp đồng với Merck Sharp & Dohme



NHÃN LỌ - HỘP 50 LỌ

HD/EXP:

NSX/MFG:

S6 I6 SX/LOT:

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: vui lòng xem tờ hướng dẫn sử dụng đính kèm. Bảo quản dưới 30°C.

Lưu ý: Để hoàn nguyên, thuốc cần được pha với 100 mL dung môi thích hợp. Lắc cho đến khi dung dịch trở nên trong suốt.

Dung dịch hoàn nguyên ổn định trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng (25°C) hoặc trong 24 giờ khi bảo quản lạnh (2-8°C). Bộ phận dung dịch không sử dụng sau thời điểm trên.

SĐK/REG.: XX-XXXX-XX
DNNK:



THUỐC BÁN THEO ĐƠN.

(imipenem monohydrate/cilastatin sodium, MSD)

TIENAM[®]

500 mg/500 mg

LỌ LIỀU ĐƠN



ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM - ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

Chỉ dùng để truyền tĩnh mạch.

Mỗi lọ 20 ml chứa bột vô trùng imipenem monohydrate tương đương 500 mg imipenem khan và cilastatin natri tương đương 500 mg cilastatin.

Sản xuất tại:

Merck Sharp & Dohme Corp.,
2778 South East Side Highway, Elkton,
Virginia 22827, Hoa Kỳ.

Dán nhãn và đóng gói cấp 2 tại:

Công ty Cổ phần Dược phẩm OPV
Số 27, Đường 3A, Khu Công nghiệp Biên Hòa II, Phường An Bình, Tp. Biên Hòa, Tỉnh Đồng Nai, theo hợp đồng với Merck Sharp & Dohme

Scale 150%



NHÃN LỌ - HỘP 1 LỌ

HD/EXP:

NSX/MFG:

Số lô SX/LOT:

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: vui lòng xem tờ hướng dẫn sử dụng đính kèm.
Bảo quản dưới 30°C.

Lưu ý: Để hoàn nguyên, thuốc cần được pha với 100 mL dung môi thích hợp. Lắc cho đến khi dung dịch trở nên trong suốt.

Dung dịch hoàn nguyên ổn định trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng (25°C) hoặc trong 24 giờ khi bảo quản lạnh (2-8°C). Bộ phận dung dịch không sử dụng sau thời điểm trên.



THUỐC BÁN THEO ĐƠN.

(imipenem monohydrate/cilastatin sodium, MSD)

TIENAM®

500 mg/500 mg

LỌ LIỀU ĐƠN



ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

Chỉ dùng để truyền tĩnh mạch.

Mỗi lọ 20 ml chứa bột vô trùng imipenem monohydrate tương đương 500 mg imipenem khan và cilastatin natri tương đương 500 mg cilastatin.

Sản xuất tại:

Merck Sharp & Dohme Corp.,
2778 South East Side Highway, Elkton,
Virginia 22827, Hoa Kỳ.

Dán nhãn và đóng gói cấp 2 tại:

Công ty Cổ phần Dược phẩm OPV
Số 27, Đường 3A, Khu Công nghiệp Biên Hòa II, Phường An Bình, Tp. Biên Hòa, Tỉnh Đồng Nai, theo hợp đồng với Merck Sharp & Dohme

Scale 150%



NHÃN HỘP 1 LỌ

Powder for solution for infusion

500 mg/500 mg

TIENAM

Số L&S/Lot:
NSX/MFG:
HD/EXP:

SBK/REG.: VN-XXXX- XX

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Chỉ dùng để truyền tĩnh mạch.

Mỗi lọ 20ml chứa bột vô trùng imipenem monohydrate tương đương 500 mg imipenem khan và cilastatin natri tương đương 500 mg cilastatin. Hộp 1 lọ 20mL.

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: vui lòng xem tờ hướng dẫn sử dụng đính kèm. Bảo quản dưới 30°C.

Lưu ý: Để hoàn nguyên, thuốc cần được pha với 100mL dung môi thích hợp. Lắc cho đến khi dung dịch trở nên trong suốt.

Dung dịch hoàn nguyên ổn định trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng (25°C) hoặc trong 24 giờ khi bảo quản lạnh (2°C-8°C). Bộ phận dung dịch không sử dụng sau thời điểm trên.

DNNK:



RX Thuốc bán theo đơn

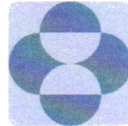
(Imipenem monohydrate/
cilastatin sodium, MSD)

TIENAM

500 mg/500 mg

**Powder for solution
for infusion**

1 x 20 ml vial.



RX Thuốc bán theo đơn

(Imipenem monohydrate/
cilastatin sodium, MSD)

TIENAM

500 mg/500 mg

**Powder for solution
for infusion**

Each vial contains imipenem monohydrate equivalent to 500 mg imipenem anhydrous and cilastatin sodium equivalent to 500 mg cilastatin.

See the leaflet for further information.

Intravenous Infusion.

Read the package leaflet before use.

Keep out of the reach and sight of children.

Store below 30°C.

Sản xuất tại:

Merck Sharp & Dohme Corp.,
2778 South East Side Highway,
Elkton, Virginia 22827, Hoa Kỳ

Dán nhãn và đóng gói cấp 2 tại:

Công ty Cổ phần Dược phẩm OPV,
Số 27, Đường 3A, Khu Công nghiệp
Biên Hòa II, Phường An Bình,
Tp. Biên Hòa, Tỉnh Đồng Nai, theo hợp
đồng với Merck Sharp & Dohme.



THUỐC BÁN THEO ĐƠN

MK0787B-VNM-2017-015569

S-IPC-MK0787B-IV-IM-102014

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Truyền tĩnh mạch

Nhãn hiệu đã đăng ký

TIENAM®

(imipenem monohydrate và cilastatin natri, MSD)

Thuốc bán theo đơn.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ tờ 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.

THÀNH PHẦN

TIENAM® (imipenem monohydrate/ cilastatin natri, MSD) là kháng sinh beta-lactam phổ rộng, được cung cấp dưới dạng bào chế chỉ để truyền tĩnh mạch. TIENAM gồm hai thành phần: (1) imipenem, thuốc đầu tiên của một nhóm kháng sinh beta-lactam mới, nhóm thienamycin và (2) cilastatin natri, một chất ức chế enzym đặc hiệu, để ức chế sự chuyển hoá của imipenem ở thận và làm tăng đáng kể nồng độ của imipenem nguyên dạng trong đường tiết niệu. Imipenem và cilastatin natri có mặt trong TIENAM với tỷ lệ 1:1 theo khối lượng.

Nhóm kháng sinh thienamycin, trong đó có imipenem, được đặc trưng bởi phổ diệt khuẩn rộng hơn bất kỳ kháng sinh nào đã được nghiên cứu.

TIENAM dùng để tiêm truyền tĩnh mạch được cung ứng dưới dạng bột vô khuẩn trong lọ chứa một lượng tương đương 500 mg imipenem (dưới dạng imipenem monohydrate) và 500 mg cilastatin (dưới dạng cilastatin natri).

Ngoài ra, TIENAM còn chứa natri bicarbonat vô khuẩn là tá dược không có hoạt tính.

CHỈ ĐỊNH

ĐIỀU TRỊ

TIENAM được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy với thuốc trong các trường hợp sau:

- Nhiễm khuẩn ổ bụng
- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới
- Nhiễm khuẩn phụ khoa
- Nhiễm khuẩn huyết
- Nhiễm khuẩn đường niệu dục
- Nhiễm khuẩn khớp và xương
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm
- Viêm nội tâm mạc

TIENAM được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn hỗn hợp do các chủng vi khuẩn ưa khí và kỵ khí nhạy cảm với kháng sinh. TIENAM có thể được sử dụng trong điều trị bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính có sốt nghi ngờ do nhiễm khuẩn.

Điều trị bệnh nhân có vi khuẩn trong máu xảy ra liên quan với hoặc nghi ngờ có liên quan với bất kỳ nhiễm khuẩn nào được liệt kê ở trên.

Cần xem xét hướng dẫn chính thức về việc sử dụng thích hợp các thuốc kháng khuẩn.

DỰ PHÒNG

TIENAM cũng được chỉ định để điều trị dự phòng một số nhiễm khuẩn hậu phẫu ở bệnh nhân phải qua các phẫu thuật lây nhiễm hay nhiều khả năng lây nhiễm hoặc nếu có nhiễm khuẩn hậu phẫu thì sẽ rất nặng.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Khuyến cáo về liều lượng của TIENAM trình bày lượng imipenem phải dùng. Một lượng tương đương cilastatin cũng sẽ đi kèm.

Tổng liều hàng ngày và đường dùng của TIENAM nên dựa trên loại hoặc mức độ nặng của nhiễm khuẩn và được chia thành các liều bằng nhau dựa trên việc đánh giá mức độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh, chức năng thận và thể trọng.

DÙNG ĐỂ TIÊM TRUYỀN TĨNH MẠCH

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ Ở NGƯỜI LỚN CÓ CHỨC NĂNG THẬN BÌNH THƯỜNG:

Các liều dùng được đưa ra trong Bảng 1 dựa trên cơ sở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin >70 mL/ phút/ $1,73m^2$) và thể trọng ≥ 70 kg. Cần phải giảm liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 70 mL/ phút/ $1,73m^2$ và/ hoặc thể trọng < 70 kg (xem bảng 2 và bảng 3). Đối với bệnh nhân có thể trọng rất thấp và/ hoặc suy thận vừa và nặng, việc giảm liều theo thể trọng là rất quan trọng.

Phần lớn các nhiễm khuẩn đáp ứng với liều 1-2g mỗi ngày, chia làm 3-4 lần. Để điều trị nhiễm khuẩn vừa, có thể dùng liều 1g x 2 lần mỗi ngày. Với các nhiễm khuẩn do vi khuẩn ít nhạy cảm hơn, liều TIENAM tiêm tĩnh mạch mỗi ngày có thể được tăng lên tối đa 4g/ngày hoặc 50mg/kg/ngày, tùy theo liều nào thấp hơn.

Mỗi liều ≤ 500 mg TIENAM phải được truyền tĩnh mạch trong 20-30 phút. Mỗi liều >500 mg phải được truyền trong 40-60 phút. Ở những bệnh nhân bị buồn nôn khi truyền, thì tốc độ truyền có thể chậm hơn.

BẢNG 1

LIỀU TIENAM TRUYỀN TĨNH MẠCH Ở NGƯỜI LỚN CÓ CHỨC NĂNG THẬN BÌNH THƯỜNG VÀ THỂ TRỌNG ≥ 70 KG*

MỨC ĐỘ NẶNG CỦA NHIỄM KHUẨN	LIỀU (mg của imipenem)	KHOẢNG CÁCH GIỮA CÁC LIỀU	TỔNG LIỀU TRONG NGÀY
Nhẹ	250 mg	6 giờ	1 g
Trung bình	500 mg	8 giờ	1,5 g
	1000 mg	12 giờ	2 g

Nặng - Vi khuẩn hoàn toàn nhạy cảm	500 mg	6 giờ	2 g
Nặng và/ hoặc đe dọa tính mạng - do vi khuẩn ít nhạy cảm hơn (chủ yếu một số chủng <i>P. aeruginosa</i>)	1000 mg	8 giờ	3 g
	1000 mg	6 giờ	4 g

* Đối với bệnh nhân có thể trọng <70 kg cần phải giảm liều tương xứng với thể trọng.

Do hoạt tính kháng khuẩn của TIENAM cao, tổng liều tối đa trong ngày không nên vượt quá 50mg/kg/ngày hoặc 4g/ngày, tùy theo liều nào thấp hơn. Tuy nhiên, ở bệnh nhân bị xơ hóa nang với chức năng thận bình thường, đã được điều trị với TIENAM tới liều 90mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần, nhưng không quá 4g/ngày.

TIENAM đã được dùng đơn trị liệu và có hiệu quả ở những bệnh nhân ung thư bị suy giảm miễn dịch để điều trị các nhiễm khuẩn như nhiễm khuẩn nặng toàn thân (sepsis) đã được xác định hay đang nghi ngờ.

LIỀU LƯỢNG ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN VÀ/HOẶC THỂ TRỌNG <70KG

Cần giảm liều TIENAM cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 70 mL/ phút/ $1,73m^2$ và/hoặc thể trọng <70kg theo như các bảng chỉ dẫn dưới đây. Độ thanh thải creatinin có thể được tính theo nồng độ creatinin huyết thanh theo công thức sau:

$$\text{Độ thanh thải Creatinine - Clcr (Nam)} = \frac{(\text{thể trọng tính theo kg}) (140 - \text{tuổi})}{(72) (\text{creatinin tính theo mg/dL})}$$

$$\text{Độ thanh thải Creatine - Clcr (Nữ)} = 0,85 \times \text{trị số trên}$$

Để tính toán giảm liều cho các bệnh nhân suy thận và/ hoặc thể trọng thấp:

- Tổng liều hàng ngày được lựa chọn từ Bảng 1 tùy theo các đặc tính của nhiễm khuẩn.
- Nếu tổng liều hàng ngày là 1,0g; 1,5g hoặc 2,0g thì đối chiếu các phần thích hợp của bảng 2 và tiếp theo bước 3.
 - Nếu tổng liều hàng ngày là 3,0g hoặc 4,0g thì đối chiếu các phần thích hợp của bảng 3 và tiếp theo bước 3.
- Từ Bảng 2 hoặc 3:
 - Chọn thể trọng theo cột ngoài cùng bên trái, gần nhất với cân nặng tính theo kg của bệnh nhân.
 - Chọn cột mức lọc cầu thận của người bệnh.
 - Nơi hàng và cột gặp nhau chính là liều lượng đã điều chỉnh cho người bệnh.

BẢNG 2

ĐIỀU CHỈNH LIỀU TIENAM TRUYỀN TÍNH MẠCH CHO NGƯỜI LỚN BỊ SUY THẬN VÀ/HOẶC THỂ TRỌNG < 70 KG

và thể trọng (kg) là:	Nếu tổng liều hàng ngày từ bảng 1 là											
	1,0 g/ngày				1,5 g/ngày				2,0 g/ngày			
	và độ thanh thải creatinin (mL/min/1,73 m ²) là:				và độ thanh thải creatinin (mL/min/1,73 m ²) là:				và độ thanh thải creatinin (mL/min/1,73 m ²) là:			
	≥71	41-70	21-40	6-20	≥71	41-70	21-40	6-20	≥71	41-70	21-40	6-20
	thì giảm liều (mg) xuống				thì giảm liều (mg) xuống				thì giảm liều (mg) xuống			
≥70	250	250	250	250	500	250	250	250	500	500	250	250
	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 12	mỗi 12	mỗi 8	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 12	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 6	mỗi 12
	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ
60	250	125	250	125	250	250	250	250	500	250	250	250
	mỗi 8	mỗi 6	mỗi 12	mỗi 12	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 8	mỗi 12	mỗi 8	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 12
	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ
50	125	125	125	125	250	250	250	250	250	250	250	250
	mỗi 6	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 12	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 12	mỗi 12	mỗi 6	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 12
	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ
40	125	125	125	125	250	125	125	125	250	250	250	250
	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 12	mỗi 12	mỗi 8	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 12	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 12	mỗi 12
	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ
30	125	125	125	125	125	125	125	125	250	125	125	125
	mỗi 8	mỗi 8	mỗi 12	mỗi 12	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 8	mỗi 12	mỗi 8	mỗi 6	mỗi 8	mỗi 12
	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ	giờ

BẢNG 3

ĐIỀU CHỈNH LIỀU TIENAM TRUYỀN TÍNH MẠCH CHO NGƯỜI LỚN BỊ SUY THẬN VÀ/HOẶC THỂ TRỌNG < 70 KG

và thể trọng (kg)	Nếu tổng liều hàng ngày từ bảng 1 là	
	3,0 g/ngày	4,0 g/ngày
	và độ thanh thải creatinin (mL/min/1,73 m ²) là:	và độ thanh thải creatinin (mL/min/1,73 m ²) là:

là:	≥71	41-70	21-40	6-20	≥71	41-70	21-40	6-20
	thì giảm liều (mg) xuống:				thì giảm liều (mg) xuống			
≥70	1000 mỗi 8 giờ	500 mỗi 6 giờ	500 mỗi 8 giờ	500 mỗi 12 giờ	1000 mỗi 6 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

Nên dùng liều 125 mg hay 250 mg cho mỗi 12 giờ ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 6-20 mL/ phút/ 1,73 m² đối với hầu hết các tác nhân gây bệnh. Khi dùng liều 500 mg cho mỗi 12 giờ có thể làm tăng nguy cơ gây co giật cho những bệnh nhân này.

Không được cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 5mL/ phút/ 1,73 m² dùng TIENAM, trừ khi sẽ tiến hành thẩm phân máu trong vòng 48 giờ.

Thẩm phân máu

Đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 5mL/ phút/ 1,73 m² và được thẩm phân máu, nên theo liều khuyến cáo dùng cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 6 - 20 mL/ phút/ 1,73 m² (xin đọc phần Liều lượng điều trị ở bệnh nhân suy thận và/hoặc thể trọng <70kg).

Cả imipenem và cilastatin đều được lọc khỏi hệ tuần hoàn khi thẩm phân máu. Nên dùng TIENAM sau khi thẩm phân máu và cứ mỗi 12 giờ từ sau khi thẩm phân máu xong. Bệnh nhân phải thẩm phân máu, đặc biệt là khi có bệnh của hệ thần kinh trung ương phải được theo dõi cẩn thận; đối với bệnh nhân đang thẩm phân máu, TIENAM chỉ được khuyến cáo khi cân nhắc lợi ích điều trị vượt hẳn nguy cơ co giật tiềm ẩn (xin đọc phần Thận trọng).

Hiện nay chưa có đủ dữ liệu để khuyến cáo dùng TIENAM cho bệnh nhân thẩm phân màng bụng.

Tình trạng thận của bệnh nhân lớn tuổi có thể không được phản ánh đúng khi đo nồng độ nitrogen urê máu (BUN) hoặc creatinin đơn độc. Có thể dùng độ thanh thải creatinin để đưa ra hướng dẫn liều lượng ở những bệnh nhân này.

DỰ PHÒNG: PHÁC ĐỘ LIỀU LƯỢNG Ở NGƯỜI LỚN

Để dự phòng nhiễm khuẩn hậu phẫu ở người lớn, nên truyền tĩnh mạch 1000mg vào lúc khởi mê và 1000mg vào 3 giờ sau đó. Đối với các phẫu thuật có nguy cơ cao (ví dụ: vùng đại-trực tràng), có thể cho thêm 2 liều 500mg vào giờ thứ tám và thứ mười sáu sau khi dẫn mê.

Chưa có đủ dữ liệu để khuyến cáo liều dùng cho dự phòng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 70 mL/phút/ $1,73 \text{ m}^2$

ĐIỀU TRỊ: PHÁC ĐỒ LIỀU LƯỢNG Ở TRẺ EM

Đối với trẻ em và trẻ nhỏ cần theo lịch trình về liều lượng khuyến cáo dưới đây:

(a) TRẺ EM cân nặng ≥ 40 kg nên dùng liều của người lớn

(b) TRẺ EM VÀ TRẺ NHỎ cân nặng < 40 kg:

Đối với bệnh nhi từ 3 tháng tuổi trở lên, liều khuyến cáo cho các trường hợp nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương là 15-25 mg/kg/ liều, 6 giờ một lần. Dựa trên các nghiên cứu trên người lớn, liều tối đa hàng ngày để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoàn toàn với kháng sinh là 2 g mỗi ngày và liều cho các trường hợp nhạy cảm trung bình (chủ yếu là các chủng của *P. aeruginosa*) là 4,0g mỗi ngày. Liều cao hơn (cho tới 90 mg/kg/ ngày ở trẻ lớn) đã được sử dụng cho bệnh nhân xơ nang.

Đối với bệnh nhi dưới 3 tháng tuổi (thể trọng ≥ 1500 g), liều khuyến cáo cho các trường hợp nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương như sau:

<1 tuần tuổi: 25 mg/kg cho mỗi 12 giờ

1-4 tuần tuổi: 25 mg/kg cho mỗi 8 giờ

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

Các liều từ 500mg trở xuống nên được truyền tĩnh mạch từ 15 đến 30 phút. Liều trên 500mg nên được truyền tĩnh mạch từ 40 đến 60 phút.

Không dùng TIENAM cho bệnh nhi có thể trọng dưới 30 kg có suy chức năng thận vì chưa có dữ liệu lâm sàng cho các trường hợp này.

TIENAM không được khuyến cáo trong điều trị viêm màng não. Nếu nghi ngờ viêm màng não, nên sử dụng kháng sinh thích hợp.

TIENAM có thể dùng ở trẻ em bị nhiễm khuẩn nặng toàn thân (sepsis) nếu không có nghi ngờ viêm màng não.

PHA DUNG DỊCH TRUYỀN TĨNH MẠCH

TIENAM để truyền tĩnh mạch được cung cấp dưới dạng bột vô khuẩn chứa lượng tương đương 500mg imipenem và lượng tương đương 500mg cilastatin.

TIENAM được đệm bằng natri bicarbonat để tạo ra dung dịch có pH trong khoảng 6,5-8,5. Sự thay đổi của pH không đáng kể khi dung dịch được chuẩn bị và dùng như hướng dẫn. TIENAM chứa 37,5 mg Natri (1,6 mEq).

Bột TIENAM vô khuẩn phải được pha như trình bày ở bảng 4. Phải lắc lọ cho tới lúc tạo thành một dung dịch trong suốt. Sự thay đổi màu, từ không màu sang màu vàng không ảnh hưởng tới hiệu quả của thuốc.



Bảng 4
CÁCH PHA TIENAM

Liều của TIENAM (mg imipenem)	Thể tích dịch pha phải thêm (mL)	Nồng độ trung bình gần đúng của TIENAM (mg/mL imipenem)
500	100	5

ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA TIENAM SAU KHI PHA (HOÀN NGUYÊN)

Bảng 5 trình bày thời gian ổn định của TIENAM khi pha với các loại dịch truyền được chọn lựa và bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh.

LƯU Ý: TIENAM tương kỵ hoá học với lactat và không nên dùng các dịch truyền có chứa lactat để pha thuốc. Tuy nhiên, có thể truyền TIENAM vào một hệ thống truyền tĩnh mạch đang truyền lactat. Không nên pha trộn hoặc thêm TIENAM vào các kháng sinh khác.

BẢNG 5
ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA TIENAM ĐÃ PHA

Dịch pha	Thời gian ổn định	
	Nhiệt độ phòng (25°C)	Tủ lạnh (2-8°C)
Natri chlorid đẳng trương	4 giờ	24 giờ
Dung dịch Dextrose 5%	4 giờ	24 giờ
Dung dịch Dextrose 10%	4 giờ	24 giờ
Dextrose 5% & NaCl 0,9%	4 giờ	24 giờ
Dextrose 5% & NaCl 0,45%	4 giờ	24 giờ
Dextrose 5% & NaCl 0,225%	4 giờ	24 giờ
Dextrose 5% & KCl 0,15%	4 giờ	24 giờ
Mannitol 5% & 10%	4 giờ	24 giờ

ĐỀ KHÁNG

Sự đề kháng với imipenem có thể do những điều sau:

Giảm tính thấm của màng ngoài của vi khuẩn Gram âm (do giảm sản xuất porin)

Imipenem có thể được loại bỏ chủ động khỏi tế bào bằng bơm đẩy thuốc ra.

Giảm ái lực của protein gắn penicillin (PBP) với imipenem

Imipenem ổn định đối với sự thủy phân bởi hầu hết các beta-lactamase, bao gồm penicillinase và cephalosporinase được sản sinh bởi vi khuẩn gram dương và vi khuẩn gram âm, ngoại trừ beta-lactamase thủy phân carbapenem tương đối hiếm gặp. Các loài đề kháng với carbapenem khác thường biểu hiện đề kháng đồng thời với imipenem. Không có đề kháng chéo dựa trên đích giữa imipenem và các thuốc thuộc nhóm quinolon, aminoglycosid, macrolid và tetracyclin.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Quá mẫn với bất kỳ thuốc kháng khuẩn nhóm carbapenem khác.
- Quá mẫn trầm trọng (ví dụ phản ứng phản vệ, phản ứng da nghiêm trọng) với bất kỳ thuốc kháng khuẩn nhóm beta-lactam khác (ví dụ penicillin hoặc cephalosporin).

THẬN TRỌNG

THẬN TRỌNG CHUNG

Có một số bằng chứng trên lâm sàng và trong phòng thí nghiệm về dị ứng chéo một phần giữa TIENAM và các kháng sinh khác thuộc nhóm beta-lactam khác, penicillin và cephalosporin. Các phản ứng nặng (kể cả phản vệ) đã được ghi nhận với phần lớn các kháng sinh nhóm beta-lactam. Trước khi điều trị bằng TIENAM, nên tìm hiểu kỹ về các tiền sử phản ứng quá mẫn trước đó với các kháng sinh nhóm beta-lactam. Nếu phản ứng dị ứng với TIENAM xảy ra, phải ngừng thuốc và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Các trường hợp báo cáo trong y văn cho thấy việc sử dụng đồng thời các carbapenems bao gồm imipenem cho bệnh nhân đang dùng acid valproic hoặc natri divalproex đã làm giảm nồng độ acid valproic. Nồng độ acid valproic có thể giảm dưới mức điều trị do kết quả của sự tương tác thuốc này, do đó làm tăng nguy cơ bộc phát cơn co giật. Tăng liều acid valproic hoặc natri divalproex có lẽ không đủ để khắc phục tình trạng tương tác thuốc này. Nói chung, không khuyến cáo sử dụng imipenem cùng lúc với acid valproic/ natri divalproex. Nên xem xét sử dụng các kháng sinh ngoài nhóm carbapenem để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn ở bệnh nhân có bệnh lý co giật đang được kiểm soát tốt bằng thuốc nhóm acid valproic hoặc natri divalproex. Nếu cần sử dụng TIENAM, nên xem xét bổ sung thuốc chống co giật/động kinh khác (xem **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

Viêm đại tràng giả mạc đã được ghi nhận với hầu hết các kháng sinh và mức độ có thể từ nhẹ tới đe dọa tính mạng. Do đó, kháng sinh phải được sử dụng cẩn thận ở bệnh nhân có tiền sử bệnh lý đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm đại tràng. Phải nghĩ tới chẩn đoán viêm đại tràng giả mạc ở bệnh nhân bị tiêu chảy khi dùng kháng sinh. Dù nhiều công trình nghiên cứu cho thấy một độc tố được sản xuất bởi *Clostridium difficile* là nguyên nhân đầu tiên gây viêm đại tràng do dùng kháng sinh, nhưng các nguyên nhân khác cũng phải được nghĩ tới.

Gan

Cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan trong khi điều trị bằng imipenem/cilastatin do nguy cơ độc tính đối với gan (như tăng transaminase, suy gan và viêm gan tối cấp).

Sử dụng ở bệnh nhân bị bệnh gan: Cần theo dõi chức năng gan ở bệnh nhân có rối loạn gan từ trước trong khi điều trị bằng imipenem/cilastatin. Không cần thiết điều chỉnh liều (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Huyết học

Xét nghiệm Coombs trực tiếp hoặc gián tiếp dương tính có thể phát sinh trong khi điều trị bằng imipenem/cilastatin.

Suy thận

Imipenem-cilastatin tích lũy ở những bệnh nhân bị giảm chức năng thận. Các phản ứng bất lợi trên hệ thần kinh trung ương (CNS) có thể xảy ra nếu không điều chỉnh liều theo chức năng thận, xem phần Liều lượng và cách dùng và Thận trọng - "Hệ thần kinh trung ương" trong phần này.

KHI MANG THAI

Việc sử dụng TIENAM ở người mang thai chưa được nghiên cứu đầy đủ và kỹ lưỡng, do đó chỉ nên dùng TIENAM trong thai kỳ, nếu lợi ích cho mẹ vượt hơn nguy cơ cho bào thai.

CHO CON BÚ

Imipenem đã được tìm thấy trong sữa mẹ. Nếu việc sử dụng TIENAM thực sự cần thiết cho mẹ, thì mẹ nên ngừng cho con bú.

VỚI TRẺ EM

Việc sử dụng TIENAM cho trẻ em, từ sơ sinh cho đến 16 năm tuổi được hậu thuẫn bằng các chứng cứ từ các nghiên cứu lâm sàng thích hợp và có đối chứng đầy đủ của TIENAM trên người lớn và các nghiên cứu lâm sàng tiếp theo và các tài liệu y văn đã công bố trên bệnh nhi. Dựa trên các nghiên cứu đã công bố của 178 bệnh nhi trên 3 tháng tuổi* (không phải nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương), liều khuyến cáo cho TIENAM là 15-25 mg/kg/liều, dùng mỗi 6 giờ. Liều 25mg/kg/liều cho bệnh nhân từ 3 tháng đến dưới 3 năm tuổi và liều 15mg/kg/ liều cho bệnh nhân 3 – 12 năm tuổi có nồng độ đáy trung bình của imipenem trong huyết tương tương ứng là $1,1 \pm 0,4$ $\mu\text{g/mL}$ và $0,6 \pm 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ sau nhiều lần truyền kéo dài 60 phút; nồng độ đáy trong nước tiểu của imipenem vượt quá 10 $\mu\text{g/mL}$ cho cả hai liều. Các liều này cho nồng độ kháng sinh trong huyết tương và nước tiểu đủ để điều trị các nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương. Dựa trên các nghiên cứu trên người lớn, liều tối đa hàng ngày để điều trị các vi khuẩn nhạy cảm hoàn toàn là 2,0g mỗi ngày và các trường hợp nhạy cảm trung bình (chủ yếu là các chủng *P. aeruginosa*) là 4,0 g/ ngày (Xem bảng 1, LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG). Liều cao hơn (cho tới 90 mg/kg/ ngày ở trẻ lớn hơn) đã được sử dụng cho bệnh nhân bị xơ nang (Xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Dựa trên nghiên cứu gồm 135 bệnh nhi từ 3 tháng tuổi trở xuống** (thể trọng từ 1500g trở lên), liều khuyến cáo cho các trường hợp nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương là:

<1 tuần tuổi: 25 mg/kg cho mỗi 12 giờ.

1-4 tuần tuổi: 25 mg/kg cho mỗi 8 giờ.

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

Trong một nghiên cứu phân liều đã được công bố trên trẻ sinh non (670-1890g) trong tuần tuổi đầu tiên, với liều 20mg/kg cho mỗi 12 giờ truyền trong 15-30 phút cho nồng độ imipenem trong huyết tương với đỉnh là 43 $\mu\text{g/mL}$ và đáy là 1,7 $\mu\text{g/mL}$ sau nhiều liều. Tuy nhiên có sự tích lũy trung bình của cilastatin ở trẻ sơ sinh sau nhiều liều của TIENAM. Tính an toàn của sự tích lũy này là chưa rõ.

Không dùng TIENAM cho bệnh nhi bị nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương vì nguy cơ co giật. Không dùng TIENAM cho những bệnh nhi <30 kg bị suy giảm chức năng thận (creatinine huyết thanh >2mg/dL) vì chưa có dữ liệu lâm sàng cho đối tượng này (Xem thêm Phác đồ liều lượng cho trẻ em).

HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Cũng như với các kháng sinh beta-lactam khác, các tác dụng ngoại ý trên hệ thần kinh trung ương như chứng rung giật cơ, trạng thái lú lẫn, co giật đã được ghi nhận, nhất là khi vượt quá liều khuyến cáo dựa trên

* Hai bệnh nhi dưới 3 tháng tuổi

** Một bệnh nhi trên 3 tháng tuổi



chức năng thận và thể trọng. Các tác dụng này thường được ghi nhận nhiều nhất ở bệnh nhân có bệnh ở hệ thần kinh trung ương (ví dụ: sang thương não hoặc tiền sử co giật) và/hoặc chức năng thận đã tổn thương khiến thuốc có thể tích lũy lại. Do đó, phải tuân thủ chặt chẽ phác đồ liều lượng khuyến cáo, nhất là ở những đối tượng kể trên (xem phần Liều lượng và cách dùng). Nên tiếp tục dùng thuốc chống co giật ở các bệnh nhân bị một tình trạng co giật đã được biết trước đó.

Nếu xảy ra run cơ cục bộ, rung giật cơ và co giật, bệnh nhân phải được khám thần kinh và điều trị co giật ngay nếu chưa được điều trị từ trước. Nếu các triệu chứng của hệ thần kinh trung ương vẫn tiếp tục, phải giảm liều hoặc ngừng TIENAM.

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin $\leq 5\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$ không nên dùng TIENAM, trừ khi sẽ được thăm phân máu trong vòng 48 giờ. Đối với bệnh nhân đang thăm phân máu, TIENAM chỉ được khuyến cáo sử dụng khi cân nhắc lợi ích điều trị vượt hơn hẳn nguy cơ co giật tiềm ẩn.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các cơn co giật toàn thể đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng đồng thời ganciclovir và TIENAM. Không được phối hợp những thuốc này với nhau trừ khi lợi ích điều trị vượt hơn hẳn nguy cơ.

Xin đọc thêm phần Độ ổn định.

Các trường hợp báo cáo trong y văn cho thấy việc sử dụng các carbapenem bao gồm imipenem cho bệnh nhân đang dùng acid valproic hoặc divalproex natri đã làm giảm nồng độ acid valproic. Nồng độ acid valproic có thể giảm dưới mức điều trị do kết quả tương tác thuốc này, do đó làm tăng nguy cơ bộc phát cơn co giật. Mặc dù chưa rõ cơ chế tương tác thuốc này, dữ liệu từ các nghiên cứu *in vitro* và nghiên cứu trên động vật gợi ý các carbapenem có lẽ ức chế quá trình thủy phân chất chuyển hóa glucoronide của acid valproic (VPA-g) trở lại thành acid valproic, do đó làm giảm nồng độ acid valproic trong huyết thanh (xem **THẬN TRỌNG**).

Thuốc chống đông đường uống:

Dùng đồng thời kháng sinh với warfarin có thể làm tăng tác dụng chống đông của warfarin.

Đã có nhiều báo cáo về sự tăng tác dụng chống đông của các thuốc chống đông đường uống, bao gồm warfarin ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời với thuốc kháng khuẩn. Nguy cơ có thể thay đổi với nhiễm khuẩn có từ trước, tuổi và tình trạng chung của bệnh nhân do đó khó đánh giá sự góp phần của kháng sinh với sự tăng INR (tỷ số chuẩn hóa quốc tế). Khuyến cáo nên theo dõi INR thường xuyên trong và ngay sau khi dùng đồng thời kháng sinh với một thuốc chống đông đường uống.

Dùng đồng thời Tienam và probenecid đã dẫn đến tăng rất ít về nồng độ và thời gian bán hủy của imipenem trong huyết tương. Sự thu hồi imipenem có hoạt tính (không được chuyển hóa) giảm xuống còn khoảng 60% liều dùng khi Tienam được dùng cùng với probenecid. Dùng đồng thời Tienam và probenecid đã làm tăng gấp đôi nồng độ và thời gian bán hủy của cilastatin trong huyết tương, nhưng không ảnh hưởng đến sự thu hồi cilastatin trong nước tiểu.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu nào về tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc đã được thực hiện. Tuy nhiên, có một số tác dụng không mong muốn (như ảo giác, choáng váng, buồn ngủ và chóng mặt) đi kèm



với thuốc này có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của một số bệnh nhân (xem Tác dụng không mong muốn).

TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm 1.723 bệnh nhân được điều trị bằng imipenem/cilastatin đường tĩnh mạch, các phản ứng bất lợi toàn thân thường gặp nhất đã được báo cáo ít nhất có thể liên quan đến điều trị là buồn nôn (2,0%), tiêu chảy (1,8%), nôn (1,5%), phát ban (0,9%), sốt (0,5%), hạ huyết áp (0,4%), cơn co giật (0,4%) (xem phần THẬN TRỌNG), choáng váng (0,3%), ngứa (0,3%), nổi mề đay (0,2%), buồn ngủ (0,2%). Tương tự như vậy, các phản ứng bất lợi tại chỗ thường gặp nhất đã được báo cáo là viêm tĩnh mạch/viêm tĩnh mạch huyết khối (3,1%), đau tại chỗ tiêm (0,7%), ban đỏ tại chỗ tiêm (0,4%) và cứng tĩnh mạch (0,2%). Tăng transaminase và phosphatase kiềm trong huyết thanh cũng được báo cáo thường gặp. Các phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc trong kinh nghiệm hậu mãi.

Tất cả các phản ứng bất lợi được liệt kê theo nhóm hệ cơ quan và tần suất: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và Không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Nhóm hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Hiếm gặp	viêm đại tràng màng giả, bệnh nấm Candida
	Rất hiếm gặp	viêm dạ dày-ruột
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	tăng bạch cầu ưa eosin
	Ít gặp	giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu
	Hiếm gặp	mất bạch cầu hạt
	Rất hiếm gặp	thiếu máu tan máu, suy tủy xương
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	phản ứng phản vệ
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	rối loạn tâm thần bao gồm ảo giác và tình trạng lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh	Ít gặp	cơn co giật, hoạt động giật rung cơ, choáng váng, buồn ngủ
	Hiếm gặp	bệnh não, dị cảm, run khu trú, sai vị giác

	Rất hiếm gặp	bệnh nhược cơ nặng thêm, nhức đầu
	Không rõ	kích động, loạn vận động
Rối loạn tai và mê đạo	Hiếm gặp	mất thính lực
	Rất hiếm gặp	chóng mặt, ù tai
Rối loạn tim	Rất hiếm gặp	xanh tím, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực
Rối loạn mạch	Thường gặp	viêm tĩnh mạch huyết khối
	Ít gặp	hạ huyết áp
	Rất hiếm gặp	đỏ bừng
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	khó thở, thở nhanh và sâu, đau họng
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	tiêu chảy, nôn, buồn nôn Buồn nôn và/hoặc nôn liên quan đến thuốc dường như xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân giảm bạch cầu hạt so với những bệnh nhân không giảm bạch cầu hạt được điều trị bằng Tienam
	Hiếm gặp	nhuộm màu răng và/hoặc lưỡi
	Rất hiếm gặp	viêm đại tràng xuất huyết, đau bụng, ợ nóng, viêm lưỡi, phì đại núm lưỡi, tăng tiết nước bọt
Rối loạn gan mật	Hiếm gặp	suy gan, viêm gan
	Rất hiếm gặp	viêm gan tối cấp
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	phát ban (ví dụ ngoại ban)
	Ít gặp	nổi mề đay, ngứa
	Hiếm gặp	hoại tử biểu bì nhiễm độc, phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, viêm da tróc vảy
	Rất hiếm gặp	tăng tiết mồ hôi, thay đổi cấu trúc của da
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Rất hiếm gặp	đau đa khớp, đau cột sống ngực



Rối loạn thận và tiết niệu	Hiếm gặp	suy thận cấp, thiếu niệu/vô niệu, đa niệu, đổi màu nước tiểu (vô hại và không nên nhầm lẫn với tiểu ra máu) Vai trò của Tienam trong các thay đổi về chức năng thận khó đánh giá, vì các yếu tố làm dễ gây nitor huyết trước thận hoặc suy thận thường hiện diện.
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rất hiếm gặp	ngứa âm hộ
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	Ít gặp	sốt, đau tại chỗ và cứng ở chỗ tiêm, ban đỏ tại chỗ tiêm
	Rất hiếm gặp	khó chịu ở ngực, suy nhược/yếu
Xét nghiệm	Thường gặp	tăng transaminase huyết thanh, tăng phosphatase kiềm trong huyết thanh
	Ít gặp	xét nghiệm Coomb trực tiếp dương tính, thời gian prothrombin kéo dài, giảm hemoglobin, tăng bilirubin huyết thanh, tăng creatinin huyết thanh, tăng nitor urê máu

Nhóm bệnh nhân trẻ em (≥ 3 tháng tuổi)

Trong các nghiên cứu ở 178 bệnh nhân trẻ em ≥ 3 tháng tuổi, các phản ứng bất lợi được báo cáo phù hợp với các phản ứng bất lợi được báo cáo đối với người lớn.

CẦN BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HAY DƯỢC SĨ CỦA BẠN VỀ BẤT CỨ TRIỆU CHỨNG NÀO ĐƯỢC KỂ Ở TRÊN HAY CÁC TRIỆU CHỨNG BẤT THƯỜNG KHÁC.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc kháng khuẩn dùng toàn thân, carbapenem, mã ATC: J01D H51

Cơ chế tác dụng

TIENAM gồm hai thành phần: imipenem và cilastatin natri với tỷ lệ 1:1 theo khối lượng.

Imipenem, còn được gọi là N-formimidoyl-thienamycin, là một dẫn xuất bán tổng hợp của thienamycin - hợp chất ban đầu được sản xuất bởi vi khuẩn dạng sợi *Streptomyces cattleya*.

Imipenem phát huy hoạt tính diệt khuẩn bằng cách ức chế sự tổng hợp vách tế bào vi khuẩn ở các vi khuẩn Gram dương và Gram âm qua sự gắn kết với protein gắn penicilin (PBP).

Cilastatin natri là chất ức chế cạnh tranh, thuận nghịch và đặc hiệu của dehydropeptidase-I - một enzym thận chuyển hóa và bất hoạt imipenem. Nó không có hoạt tính kháng khuẩn nội tại và không ảnh hưởng đến hoạt tính kháng khuẩn của imipenem.



Mối quan hệ Dược động học/Dược lực học (PK/PD)

Tương tự như các thuốc kháng khuẩn nhóm beta-lactam khác, thời gian mà nồng độ imipenem vượt quá nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) ($T > MIC$) đã cho thấy tương quan tốt nhất với hiệu quả.

Cơ chế đề kháng

Sự đề kháng với imipenem có thể do những điều sau:

- Giảm tính thấm của màng ngoài của vi khuẩn Gram âm (do giảm sản xuất porin)
- Imipenem có thể được loại bỏ chủ động khỏi tế bào bằng bơm đẩy thuốc ra.
- Giảm ái lực của protein gắn penicillin (PBP) với imipenem
- Imipenem ổn định đối với sự thủy phân bởi hầu hết các beta-lactamase, bao gồm penicillinase và cephalosporinase được sản sinh bởi vi khuẩn gram dương và vi khuẩn gram âm, ngoại trừ beta-lactamase thủy phân carbapenem tương đối hiếm gặp. Các loài đề kháng với carbapenem khác thường biểu hiện đề kháng đồng thời với imipenem. Không có đề kháng chéo dựa trên đích giữa imipenem và các thuốc thuộc nhóm quinolon, aminoglycosid, macrolid và tetracyclin.

Điểm gãy (Breakpoint)

Điểm gãy MIC theo Ủy ban châu Âu về Thử nghiệm tính nhạy cảm kháng khuẩn (EUCAST) đối với imipenem để tách các tác nhân gây bệnh nhạy cảm (S) khỏi các tác nhân gây bệnh đề kháng (R) như sau (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: Nhạy cảm (S) ≤ 2 mg/l, Đề kháng (R) > 8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: Nhạy cảm (S) ≤ 4 mg/l, Đề kháng (R) > 8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: Nhạy cảm (S) ≤ 2 mg/l, Đề kháng (R) > 8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: Được suy ra từ tính nhạy cảm với ceftaxime
- *Enterococcus* spp.: Nhạy cảm (S) ≤ 4 mg/l, Đề kháng (R) > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: Tính nhạy cảm beta-lactam của *streptococcus* tan huyết beta nhóm A, B, C and G được suy ra từ tính nhạy cảm với penicillin.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: Nhạy cảm (S) ≤ 2 mg/l, Đề kháng (R) > 2 mg/l
- Các streptococcus khác⁴: Nhạy cảm (S) ≤ 2 mg/l, Đề kháng (R) > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: Nhạy cảm (S) ≤ 2 mg/l, Đề kháng (R) > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: Nhạy cảm (S) ≤ 2 mg/l, Đề kháng (R) > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Không có đủ bằng chứng cho thấy *Neisseria gonorrhoeae* là đích tốt cho điều trị bằng imipenem.
- Vi khuẩn kỵ khí Gram dương: Nhạy cảm (S) ≤ 2 mg/l, Đề kháng (R) > 8 mg/l
- Vi khuẩn kỵ khí Gram âm: Nhạy cảm (S) ≤ 2 mg/l, Đề kháng (R) > 8 mg/l
- Điểm gãy không liên quan loài⁵: Nhạy cảm (S) ≤ 2 mg/l, Đề kháng (R) > 8 mg/l

¹ Các loài *Proteus* và *Morganella* được xem là các đích kém đối với imipenem.

² Điểm gãy đối với *Pseudomonas* liên quan đến điều trị thường xuyên liều cao (1 g mỗi 6 giờ).

³ Tính nhạy cảm của staphylococcus với carbapenem được suy ra từ tính nhạy cảm với cefoxitin.

⁴ Các chủng có trị số MIC cao hơn điểm gãy nhạy cảm là rất hiếm gặp hoặc chưa được báo cáo. Các thử nghiệm nhận dạng và thử nghiệm tính nhạy cảm kháng khuẩn trên bất kỳ chủng phân lập nào như vậy phải được lặp lại và nếu kết quả được xác định thì các chủng phân lập phải được gửi đến phòng thí nghiệm tham chiếu. Cho đến khi có bằng chứng về đáp ứng lâm sàng đối với các chủng phân lập đã xác định có MIC cao hơn điểm gãy đề kháng hiện tại, chúng cần được báo cáo là đề kháng.

⁵ Điểm gãy không liên quan loài đã được xác định chủ yếu trên cơ sở dữ liệu dược động học/dược lực học (PK/PD) và không phụ thuộc vào sự phân phối MIC của các loài đặc trưng. Chúng chỉ sử dụng cho các loài không được đề cập trong phần tổng quan về điểm gãy liên quan loài hoặc chú thích ở cuối trang.

Tính nhạy cảm:

Tỷ lệ đề kháng mắc phải có thể thay đổi về mặt địa lý và theo thời gian đối với các loài được chọn và thông tin địa phương về sự đề kháng là điều mong muốn, đặc biệt khi điều trị các nhiễm khuẩn nặng. Khi cần thiết, nên tìm lời khuyên của chuyên gia trong trường hợp tỷ lệ đề kháng ở địa phương lớn đến mức mà lợi ích của thuốc trong ít nhất một số loại nhiễm khuẩn vẫn không rõ rệt.

Các loài nhạy cảm thường gặp:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (nhạy cảm với methicillin)*
<i>Staphylococcus coagulase negative</i> (nhạy cảm với methicillin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Nhóm <i>Streptococcus viridans</i>
Vi khuẩn ưa khí Gram âm:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Vi khuẩn kỵ khí Gram dương:
<i>Clostridium perfringens</i> **



<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Vi khuẩn kỵ khí Gram âm:
<i>Bacteroides fragilis</i>
Nhóm <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Các loài mà sự đề kháng mắc phải có thể là một vấn đề:
Vi khuẩn ưa khí Gram âm:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Các loài vốn đã đề kháng:
Vi khuẩn ưa khí Gram dương:
<i>Enterococcus faecium</i>
Vi khuẩn ưa khí Gram âm:
Một số chủng <i>Burkholderia cepacia</i> (tên cũ là <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (tên cũ là <i>Xanthomonas maltophilia</i> , tên cũ là <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Loại khác:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Tất cả staphylococcus đề kháng với methicillin đều đề kháng với imipenem/cilastatin

** Điểm gãy không liên quan loài theo Ủy ban châu Âu về Thử nghiệm tính nhạy cảm kháng khuẩn được sử dụng.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Imipenem

Hấp thu

Ở những người tình nguyện bình thường, truyền tĩnh mạch TIENAM trong 20 phút đã dẫn đến nồng độ đỉnh trong huyết tương của imipenem trong khoảng từ 12-20 µg/ml đối với liều 250 mg/250 mg, từ 21-58 µg/ml đối với liều 500 mg/500 mg và từ 41-83 µg/ml đối với liều 1000 mg/1000 mg. Nồng độ đỉnh trung bình của imipenem trong huyết tương sau khi dùng các liều 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg và 1000 mg/1000 mg



theo thứ tự là 17, 39 và 66 µg/ml. Ở những liều này, nồng độ của imipenem trong huyết tương giảm xuống dưới 1 µg/ml hoặc ít hơn trong 4-6 giờ.

Phân bố

Sự gắn kết của imipenem với protein huyết thanh người khoảng 20%.

Biến đổi sinh học

Khi được dùng đơn độc, imipenem được chuyển hóa ở thận bởi dehydropeptidase-I. Sự thu hồi trong nước tiểu của từng chất trong khoảng từ 5-40%, với sự thu hồi trung bình là 15-20% trong một số nghiên cứu.

Cilastatin là một chất ức chế đặc hiệu của enzym dehydropeptidase-I và ức chế có hiệu quả sự chuyển hóa của imipenem do đó việc dùng đồng thời imipenem và cilastatin cho phép nồng độ kháng khuẩn điều trị của imipenem đạt được trong cả nước tiểu và huyết tương.

Thải trừ

Thời gian bán hủy của imipenem trong huyết tương là 1 giờ. Khoảng 70% liều kháng sinh đã dùng được thu hồi ở dạng nguyên vẹn trong nước tiểu trong vòng 10 giờ và không có sự bài tiết nào của imipenem hơn nữa trong nước tiểu có thể phát hiện được. Nồng độ của imipenem trong nước tiểu vượt quá 10 µg/ml cho đến 8 giờ sau khi dùng liều TIENAM 500 mg/500. Phần còn lại của liều dùng đã được thu hồi trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính kháng khuẩn và sự thải trừ của imipenem qua phân về cơ bản là không có.

Không quan sát thấy sự tích lũy imipenem trong huyết tương hoặc nước tiểu với phác đồ TIENAM, dùng thường xuyên mỗi 6 giờ, ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Cilastatin

Hấp thu

Nồng độ đỉnh của cilastatin trong huyết tương sau khi truyền tĩnh mạch TIENAM trong 20 phút trong khoảng từ 21-26 µg/ml đối với liều 250 mg/250 mg, từ 21-55 µg/ml đối với liều 500 mg/500 mg và từ 56-88 µg/ml đối với liều 1000 mg/1000 mg. Nồng độ đỉnh trung bình của cilastatin trong huyết tương sau khi dùng các liều 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg và 1000 mg/1000 mg theo thứ tự là 22, 42 và 72 µg/ml.

Phân bố

Sự gắn kết của cilastatin với protein huyết thanh người khoảng 40%.

Biến đổi sinh học và thải trừ

Thời gian bán hủy của cilastatin trong huyết tương khoảng 1 giờ. Khoảng 70-80% liều cilastatin đã dùng được thu hồi dưới dạng cilastatin không đổi trong nước tiểu trong vòng 10 giờ sau khi dùng TIENAM. Không có thêm cilastatin xuất hiện trong nước tiểu sau đó. Khoảng 10% được tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa N-acetyl, có hoạt tính ức chế chống lại dehydropeptidase so với cilastatin. Hoạt tính của dehydropeptidase-I ở thận trở về mức bình thường ngay sau khi loại bỏ cilastatin ra khỏi dòng máu.

Dược động học ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Sau khi dùng đường tĩnh mạch một liều đơn TIENAM 250 mg/250 mg, diện tích dưới đường cong (AUC) đối với imipenem tăng theo thứ tự là 1,1 lần, 1,9 lần và 2,7 lần ở những đối tượng suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin (CrCl) 50-80 ml/phút/1,73 m²), suy thận trung bình (CrCl 30- <50 ml/phút/1,73 m²) và suy thận nặng (CrCl < 30 ml/phút/1,73 m²) so với những đối tượng có chức năng thận bình thường (CrCl > 80 ml/phút/1,73 m²), và AUC đối với cilastatin tăng theo thứ tự là 1,6 lần, 2,0 lần và 6,2 lần ở những đối tượng suy thận nhẹ,

trung bình và nặng so với những đối tượng có chức năng thận bình thường. Sau khi dùng đường tĩnh mạch một liều đơn TIENAM 250 mg/250 mg lúc 24 giờ sau khi thẩm phân máu, AUC đối với imipenem và cilastatin cao hơn theo thứ tự là 3,7 lần và 16,4 lần so với những đối tượng có chức năng thận bình thường. Sự thu hồi trong nước tiểu, độ thanh thải thận và độ thanh thải trong huyết tương của imipenem và cilastatin giảm theo sự giảm chức năng thận sau khi dùng TIENAM đường tĩnh mạch. Cần thiết phải điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Suy gan

Dược động học của imipenem ở bệnh nhân suy gan chưa được xác định. Do mức độ chuyển hóa của imipenem ở gan hạn chế, dược động học của imipenem được dự kiến sẽ không bị ảnh hưởng bởi suy gan. Do đó không khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Độ thanh thải (CL) và thể tích phân bố (Vdss) trung bình đối với imipenem cao hơn khoảng 45% ở bệnh nhân trẻ em (từ 3 tháng tuổi đến 14 tuổi) so với người lớn. AUC đối với imipenem sau khi dùng liều imipenem/cilastatin 15/15 mg/kg thể trọng cho bệnh nhân trẻ em cao hơn khoảng 30% so với nồng độ ở người lớn dùng liều 500 mg/500 mg. Ở liều cao hơn, nồng độ sau khi dùng imipenem/cilastatin 25/25 mg/kg cho bệnh nhân trẻ em cao hơn 9% so với nồng độ ở người lớn dùng liều 1000 mg/1000 mg.

Người cao tuổi

Ở những người tình nguyện cao tuổi khỏe mạnh (từ 65-75 tuổi có chức năng thận bình thường theo độ tuổi của họ), dược động học của một liều đơn TIENAM 500 mg/500 mg dùng đường tĩnh mạch trong 20 phút phù hợp với dược động học được dự kiến ở những đối tượng suy thận nhẹ, ở những đối tượng này không cần thiết xem xét thay đổi liều dùng. Thời gian bán hủy trung bình của imipenem và cilastatin trong huyết tương theo thứ tự là $91 \pm 7,0$ phút và 69 ± 15 phút. Dùng nhiều liều không ảnh hưởng đến dược động học của imipenem hoặc cilastatin và không quan sát thấy sự tích lũy nào của imipenem/cilastatin (xem phần Liều lượng và cách dùng).

DƯỢC LÝ TRÊN ĐỘNG VẬT

Nhiều nghiên cứu khác nhau đã được thực hiện trên các mẫu động vật thực nghiệm, bao gồm viêm thận bể thận và viêm phúc mạc ở chuột cống, nhiễm trùng phổi do *Pseudomonas aeruginosa* ở chuột lang và viêm màng não và viêm nội tâm mạc ở thỏ. Những nghiên cứu này đã minh chứng cho một phổ kháng khuẩn cực kỳ rộng của imipenem, khẳng định các số liệu nhạy cảm *in vitro* và cho thấy rằng imipenem thẩm thấu vào mô trên cơ thể và dịch não tủy.

Ở chuột nhắt, imipenem cho thấy hiệu quả bảo vệ chống lại các nhiễm khuẩn thực nghiệm ở liều thấp hơn đáng kể so với liều cần thiết của cephalosporin và các penicillin phổ rộng. Imipenem hiệu quả hơn các aminocyclitol, như gentamicin và amikacin trong điều trị nhiễm khuẩn *Pseudomonas*.

Trong đánh giá imipenem như một đơn chất trong phòng thí nghiệm, tỷ lệ phát hiện ở nước tiểu được thấy nhìn chung thấp ở một số loài, bao gồm tinh tinh và điều này sau đó cũng được khẳng định trên người. Chuyển hóa được thấy xảy ra chủ yếu ở thận, ảnh hưởng đến phân suất bài tiết và lọc của kháng sinh sau khi nó được thanh thải ra khỏi máu.

✓

Con đường chuyển hóa chính của imipenem trong thận là thông qua việc thủy phân vòng beta-lactam bởi một dipeptidase thận (EC.3.4.13.11). Enzyme này còn được biết với tên gọi là dehydropeptidase-I (DHP-I) và định vị ở bề mặt (rìa bàn chải) của biểu mô ống lượn gần. Vì thế, enzyme này tiếp cận với kháng sinh cả ở trong quá trình lọc cầu thận và bài tiết qua tế bào.

Ở người, sự thu nhận ở nước tiểu trong khoảng từ 5–40% của liều sử dụng, trong khi mức tồn tại tốt trong hệ thống và trong máu lại không bị ảnh hưởng bởi quá trình chuyển hóa ở thận.

Để tránh sinh khả dụng thấp ở hệ niệu, imipenem được sử dụng đồng thời với cilastatin – một chất ức chế mạnh DHP-I phân lập từ một số loài động vật.

Sự ức chế này có tính cạnh tranh và có thể tự do đảo ngược. Cilastatin không ức chế đáng kể hoạt động của bốn metalloenzyme peptidases kẽm khác, bao gồm enzyme chuyển đổi angiotensin. Cilastatin tự nó không có tác dụng kháng sinh và không có tác dụng đáng kể đến hoạt lực kháng sinh của imipenem.

QUÁ LIỀU

Các triệu chứng của quá liều có thể xảy ra phù hợp với hồ sơ phản ứng bất lợi; các triệu chứng này có thể bao gồm cơn co giật, lú lẫn, run, buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, nhịp tim chậm. Hiện chưa có thông tin cụ thể về điều trị quá liều Tienam. Imipenem-cilastatin natri có thể thẩm phân máu được. Tuy nhiên, chưa rõ sự hữu ích của thủ thuật này trong bối cảnh quá liều.

DẠNG TRÌNH BÀY

TIENAM IV 500/500 dạng truyền tĩnh mạch, mỗi lọ chứa 500mg imipenem (tương đương dạng khan) và 500mg cilastatin dạng tương đương, được cung cấp dưới dạng bột vô trùng trong lọ có dung tích 20 mL. Hộp chứa 1 lọ hoặc 50 lọ.

BẢO QUẢN: Bảo quản lọ bột khô dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng của dung dịch sau khi pha (sau khi hoàn nguyên): TIENAM được cung cấp dưới dạng lọ đơn liều và được hoàn nguyên với một số dung môi sau (xem mục Độ ổn định của TIENAM sau khi pha (hoàn nguyên)), dung dịch này ổn định trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng (25°C) hoặc trong 24 giờ khi bảo quản lạnh (2°C-8°C). Dung dịch TIENAM đã pha không được để đông đá.

Sản xuất tại: Merck Sharp & Dohme Corp. 2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA (Hoa Kỳ)

Dán nhãn và đóng gói cấp 2 tại: Công ty Cổ phần Dược phẩm OPV, Số 27, Đường 3A, Khu công nghiệp Biên Hòa II, Phường An Bình, Tp. Biên Hòa, Tỉnh Đồng Nai theo hợp đồng với Merck Sharp & Dohme.



TU QU CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Thị Thu Thủy