

339/82 (LI) + A

RANBAXY
LABORATORIES LIMITED

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

Lần đầu: 05 / 7 / 13

ZAN

Online coding shall be done during packing with GTIN, batch details and serial no. in 2 D data matrix Barcode

GTIN:
B.No.: XXXXXXX
Mfd.: MM/YYYY
Exp.: MM/YYYY
S.N.:

This Serial number will be unique for each pack

Reflex Blue C PMS 032C
PMS 021 C BLACK C

[5086724] ROPENEM 1 g CT
(DWS-GCC) Size: 40 x 35 x 90 mm
RL: DWS: (25.05.11nb) (23.05.11nb) 20.05.11nb,
19.05.11nb-1 (65571)



ROPENEM
Rx-Thuốc bán theo đơn
Chỉ dùng đường tĩnh mạch
Mỗi lọ có chứa Meropenem USP (vô trùng) tương đương Meropenem khan 1g và Sodium carbonate khan USP (vô trùng) 208 mg
Hộp 1 chai bột pha tiêm tĩnh mạch SBK XXXXXXX
Số lô SX, NSX, HD: xem 'Batch No.', 'Mfd', 'Exp.' trên bao bì
Chỉ định: Cách dùng, Chống chỉ định, Các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Bảo quản bột khô dưới 30°C
Sau khi pha, xem hướng dẫn sử dụng
Sản xuất bởi: Ranbaxy Laboratories Limited, Ấn Độ
Tên và địa chỉ DNKK:
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em

Visa No.: XXXXX

Mfg. Lic. No. 28/15/83

MADE IN INDIA
RANBAXY
LABORATORIES LIMITED
INDUSTRIAL AREA - 3
DEWAS - 455 001



Reflex Blue C PMS 032C
PMS 021 C BLACK C

[X0X0X0X] ROPENFM 1 g LB
(GCC-DWS) Size: 90 x 37 mm
RL: DWS: 20.05.11nb, 19.05.11nb-1 (65570)



Each vial contains Meropenem USP (sterile) equivalent to anhydrous Meropenem.....1 g Anhydrous Sodium Carbonate USNF (sterile).....208 mg
For the preparation of intravenous solutions, indications, dosage & administration, Precautions and contraindications: Please see package insert.
Storage: Before reconstitution: Store at 30°C after reconstitution: Please refer package insert.
Do not freeze.
Keep all medicines out of the reach of children.
Powder for intravenous injection or infusion. Reconstitute before use.

RANBAXY
ROPENEM
MEROPENEM FOR INJECTION USP

FOR INTRAVENOUS USE ONLY

1g



1 vial

Batch No.: XXXXX
Mfd.: DDMMYY
Exp.: DDMMYY

Mfg. Lic. No. 28/15/83
MADE IN INDIA
RANBAXY
LABORATORIES LIMITED
INDUSTRIAL AREA - 3
DEWAS - 455 001

*ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI SỬ DỤNG.
NEU CAN THÊM THÔNG TIN, HÃY HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SĨ.
THUỐC NÀY CHỈ ĐƯỢC SỬ DỤNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ.*

THÔNG TIN KÊ ĐƠN
ROPENEM
(Thuốc tiêm Meropenem USP)

THÀNH PHẦN

ROPENEM 500 mg

Mỗi lọ có chứa:

Meropenem USP (vô trùng) tương đương Meropenem khan500 mg

Sodium carbonate khan USNF (vô trùng).....104 mg

ROPENEM 1 g

Mỗi lọ có chứa:

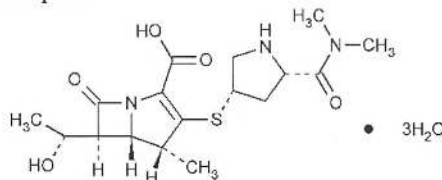
Meropenem USP (vô trùng) tương đương Meropenem khan1 g

Sodium carbonate khan USNF (vô trùng).....208 mg

MÔ TẢ ¹

ROPENEM (Thuốc tiêm Meropenem USP) chứa meropenem, là một kháng sinh carbapenem beta-lactam. Công thức phân tử là $C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ với phân tử lượng là 437,5.

Công thức cấu tạo của meropenem:



CHỈ ĐỊNH ^{1,2}

Để làm giảm sự phát triển của vi khuẩn đề kháng thuốc và duy trì hiệu quả của meropenem và của các kháng sinh khác, chỉ dùng meropenem để điều trị hoặc dự phòng nhiễm khuẩn đã được chứng minh hoặc đặc biệt nghi ngờ là do vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Khi đã có thông tin về chủng vi khuẩn và tính nhạy cảm, nên cân nhắc chọn lựa hoặc thay đổi trị liệu kháng sinh. Khi không có thông tin này, tính nhạy cảm và dịch tễ học tại địa phương có thể góp phần vào sự lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm điều trị.

Meropenem được chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn ở người trưởng thành và trẻ em trên 3 tháng tuổi:

- Viêm phổi, gồm viêm phổi mắc phải trong cộng đồng và viêm phổi bệnh viện.
- Nhiễm khuẩn phổi-cuống phổi trong xơ hóa nang
- Nhiễm khuẩn đường tiêu có biến chứng
- Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng
- Nhiễm khuẩn trong và sau khi sinh
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng



Meropenem có thể được sử dụng để kiểm soát ở bệnh nhân giảm số lượng bạch cầu kèm sốt nghi ngờ là do nhiễm khuẩn.

Xem xét hướng dẫn chính thức về công dụng thích hợp của các thuốc kháng sinh.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG^{1,2}

Liều dùng

Liều dùng của meropenem và thời gian điều trị nên chú ý đến loại nhiễm khuẩn được điều trị, gồm cả mức độ trầm trọng và đáp ứng lâm sàng.

Liều dùng lên đến 2 g x 3 lần/ngày ở người trưởng thành và thanh thiếu niên và liều dùng lên đến 40 mg/kg x 3 lần/ngày ở trẻ em có thể đặc biệt thích hợp khi điều trị một số loại nhiễm khuẩn, như nhiễm khuẩn bệnh viện do *Pseudomonas aeruginosa* hoặc các loài *Acinetobacter*.

Xem xét thêm về liều dùng khi điều trị cho bệnh nhân suy chức năng thận (xem bên dưới).

Các bảng bên dưới cung cấp thông tin khuyến cáo chung về liều dùng.

Người trưởng thành và thanh thiếu niên

Nhiễm khuẩn	Liều dùng mỗi 8 giờ
Viêm phổi, gồm viêm phổi mắc phải trong cộng đồng và viêm phổi bệnh viện	500 mg hoặc 1 g
Nhiễm khuẩn phổi-cuồng phổi trong xơ hóa nang	2 g
Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa biến chứng	500 mg hoặc 1 g
Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng	500 mg hoặc 1 g
Nhiễm khuẩn trong và sau khi sinh	500 mg hoặc 1 g
Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng	500 mg hoặc 1 g
Viêm màng não cấp tính do vi khuẩn	2 g
Kiểm soát bệnh nhân giảm bạch cầu kèm sốt	1 g

Meropenem thường được dùng bằng đường truyền tĩnh mạch từ trên 15 phút đến 30 phút. Dạng thay thế, liều dùng đến 1g có thể được dùng tiêm tĩnh mạch nhanh trên khoảng 5 phút. Dữ liệu tính an toàn bị hạn chế khi tiêm tĩnh mạch liều 2g ở người trưởng thành.

Suy chức năng thận

Nên giảm liều lượng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 50mL/phút trở xuống. (Xem bảng liều dùng bên dưới.)

Khi chỉ có thông tin về creatinine huyết thanh, công thức sau (phương trình Cockcroft và Gault) có thể được sử dụng để đánh giá độ thanh thải creatinine.

$$\text{Nam: Độ thanh thải creatinine (mL/phút)} = \frac{\text{Cân nặng (kg)} \times (140 - \text{tuổi})}{72 \times \text{creatinine huyết thanh (mg/dL)}}$$

Nữ: 0,85 x giá trị tính được ở trên

Dữ liệu bị hạn chế khi dùng các liều điều chỉnh cho một liều đơn vị 2 g.

Phác đồ liều lượng meropenem tiêm tĩnh mạch khuyến cáo cho bệnh nhân là người trưởng thành bị suy chức năng thận

Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	Liều dùng (phụ thuộc vào loại nhiễm khuẩn)	Khoảng cách dùng thuốc
>50	Liều dùng được khuyến cáo (500 mg đối với nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng và 1 g đối với nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng)	mỗi 8 giờ
>25-50	Liều dùng được khuyến cáo	mỗi 12 giờ
10-25	Một nửa liều dùng được khuyến cáo	mỗi 12 giờ *
<10	Một nửa liều dùng được khuyến cáo	mỗi 24 giờ

Meropenem được loại khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu và lọc máu. Sử dụng liều thuốc theo yêu cầu của phác đồ sau chu kỳ thẩm phân máu.

Không có khuyến cáo liều dùng được thiết lập cho bệnh nhân đang thăm phân phúc mạc.

Suy chức năng gan

Không cần thiết chỉnh liều cho bệnh nhân bị suy chức năng gan.

Liều dùng cho người cao tuổi

Không cần thiết chỉnh liều cho người cao tuổi có chức năng thận bình thường hoặc độ thanh thải creatinine trên 50 ml/phút.

Trẻ em

Trẻ em dưới 3 tháng tuổi:

Tính an toàn và hiệu quả của meropenem ở trẻ em dưới 3 tháng tuổi chưa được thiết lập và chưa biết phác đồ liều dùng tối ưu. Tuy nhiên, dữ liệu dược động học hạn chế cho thấy 20 mg/kg mỗi 8 giờ có thể là một phác đồ thích hợp.

Trẻ em từ 3 tháng đến 11 tuổi và cân nặng đến 50kg

Phác đồ liều dùng khuyến cáo được thể hiện trong bảng bên dưới:

Nhiễm khuẩn	Liều dùng mỗi 8 giờ
Viêm phổi, gồm viêm phổi mắc phải trong cộng đồng và viêm phổi bệnh viện	10 hoặc 20 mg/kg
Nhiễm khuẩn phổi-cuồng phổi trong xơ hóa nang	40 mg/kg
Nhiễm khuẩn đường tiêu có biến chứng	10 hoặc 20 mg/kg
Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng	10 hoặc 20 mg/kg
Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng	10 hoặc 20 mg/kg
Viêm màng não cấp tính do vi khuẩn	40 mg/kg
Kiểm soát bệnh nhân giảm bạch cầu kèm sốt	20 mg/kg

Trẻ em trên 50 kg

Dùng theo liều dùng cho người trưởng thành.

Không có kinh nghiệm ở trẻ em bị suy chức năng thận.

Meropenem thường được dùng ở dạng truyền tĩnh mạch từ trên 15 phút đến 30 phút. Dạng thay thế, liều dùng của meropenem lên đến 20 mg/kg có thể được tiêm tĩnh mạch nhanh trên khoảng 5 phút. Thông tin tính an toàn bị hạn chế khi dùng liều 40 mg/kg ở trẻ em khi tiêm tĩnh mạch.

Cách dùng

ROPENEM (Thuốc tiêm Meropenem USP) có thể được dùng dạng tiêm tĩnh mạch nhanh trên khoảng 5 phút hoặc dùng dạng truyền tĩnh mạch từ 15 phút đến 30 phút sử dụng kèm với bộ dụng cụ chuyên biệt.

ROPENEM (Thuốc tiêm Meropenem USP) được sử dụng ở dạng tiêm tĩnh mạch nhanh nên được pha loãng với Nước cất pha tiêm (10 ml / 500 mg và 20 ml / 1g). Sau khi pha được nồng độ khoảng 50 mg/ml. Dung dịch sau khi pha trong suốt, không màu hoặc có màu vàng nhạt.

ROPENEM (Thuốc tiêm Meropenem USP) dùng dạng truyền tĩnh mạch có thể được pha với các dung dịch pha loãng tương hợp (xem phần bảo quản).

SỬ DỤNG Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT ^{1,2}

• Thai kỳ

Các nghiên cứu trên sinh sản đã được tiến hành với meropenem ở chuột cống với liều dùng lên đến 1000 mg/kg/ngày, và ở khi cynomolgus với liều dùng lên đến 360 mg/kg/ngày (dựa vào sự so sánh AUC, lần lượt gấp khoảng 1,8 lần và 3,7 lần sự phơi



nhiễm ở người ở liều dùng thông thường là 1 g mỗi 8 giờ). Các nghiên cứu này cho thấy không có bằng chứng meropenem gây giảm khả năng thụ tinh hoặc gây hại đến thai nhi, mặc dù có sự thay đổi nhẹ về trọng lượng thai nhi ở liều dùng 250 mg/kg/ngày (dựa trên sự so sánh AUC là gấp khoảng 0,4 lần phơi nhiễm ở người với liều dùng 1 g mỗi 8 giờ) và ở trên chuột cống. Tuy nhiên, không có các nghiên cứu thích hợp và có đối chứng tốt ở phụ nữ có thai. Vì các nghiên cứu sinh sản ở động vật không phải luôn luôn dự đoán đáp ứng ở người, thuốc này chỉ sử dụng trong thai kỳ nếu thật cần thiết.

- **Cho con bú**

Không biết là meropenem có bài tiết vào sữa người hay không. Meropenem được phát hiện ở nồng độ rất thấp trong sữa động vật. Quyết định dùng cho bú hoặc dùng sử dụng/hạn chế sử dụng meropenem nên chú ý đến lợi ích trị liệu cho người mẹ.

- **Trẻ em**

Tính an toàn và hiệu quả của meropenem đã được thiết lập cho bệnh nhi ≥ 3 tháng tuổi. Sử dụng meropenem ở bệnh nhi bị viêm màng não do vi khuẩn được ủng hộ từ bằng chứng của các nghiên cứu thích hợp và có đối chứng tốt ở nhóm dân chúng là trẻ em. Sử dụng meropenem ở bệnh nhi nhiễm khuẩn ổ bụng được ủng hộ từ các nghiên cứu thích hợp và có đối chứng tốt ở người trưởng thành kèm dữ liệu bổ sung từ các nghiên cứu được động học ở trẻ em. Sử dụng meropenem ở bệnh nhi bị nhiễm khuẩn da và cấu trúc da được ủng hộ từ bằng chứng của một nghiên cứu thích hợp và có đối chứng tốt ở người trưởng thành và các dữ liệu bổ sung từ các nghiên cứu được động học ở trẻ em (xem **CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN, VÀ ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC**).

- **Người cao tuổi**

Trong tổng số người tham gia trong các nghiên cứu lâm sàng của meropenem, khoảng 1100 (30%) là từ 65 tuổi trở lên, trong khi 400 (11%) là từ 75 tuổi trở lên. Thêm vào đó, trong một nghiên cứu gồm 511 bệnh nhân bị nhiễm khuẩn da và cấu trúc da bị biến chứng, 93 (18%) là từ 65 tuổi trở lên, trong khi 38 (7%) là từ 75 tuổi trở lên. Không có sự khác biệt tổng thể về tính an toàn hoặc hiệu quả được quan sát giữa các bệnh nhân này và những người trẻ tuổi hơn; các báo cáo tự phát và kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo khác không phát hiện sự khác biệt về đáp ứng giữa người cao tuổi và người trẻ tuổi hơn, nhưng không thể loại trừ rằng ở người lớn tuổi thì có sự nhạy cảm hơn.

Meropenem được biết là bài tiết chủ yếu bởi thận, và nguy cơ phản ứng phụ đối với thuốc này có thể là cao hơn ở các bệnh nhân suy chức năng thận. Bệnh nhân là người cao tuổi thì chức năng thận dường như bị giảm, vì vậy cần thận trọng khi lựa chọn liều dùng và theo dõi chức năng thận.

Một nghiên cứu được động học với meropenem ở bệnh nhân là người cao tuổi cho thấy giảm độ thanh thải huyết tương của meropenem có tương quan đến giảm độ thanh thải creatinine liên quan với tuổi tác, và giảm một lượng ít hơn về độ thanh thải không qua thận. Không cần thiết chỉnh liều ở bệnh nhân là người cao tuổi, ngoại trừ các trường hợp suy chức năng thận từ trung bình đến nặng (xem **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC**).

- **Bệnh nhân suy chức năng thận**

Cần thiết phải chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine 50 mL/phút hoặc ít hơn (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, VÀ ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC**).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH^{1,2}



- Quá mẫn với bất cứ thành phần nào hoặc tá dược có trong thuốc này.
- Quá mẫn với bất cứ thuốc kháng sinh khác thuộc nhóm carbapenem.
- Quá mẫn trầm trọng (ví dụ sốc phản vệ, phản ứng da trầm trọng) với bất cứ loại thuốc kháng sinh nhóm beta-lactam khác (ví dụ penicillins hoặc cephalosporins).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG^{1,2}

Lựa chọn meropenem để điều trị cho bệnh nhân cần phải chú ý đến sự thích hợp của việc sử dụng thuốc kháng sinh carbapenem dựa trên các yếu tố như mức độ trầm trọng của nhiễm khuẩn, sự tương quan đề kháng thuốc với các thuốc kháng sinh thích hợp khác và nguy cơ chọn lọc vi khuẩn đề kháng carbapenem.

• Các phản ứng quá mẫn

Các phản ứng quá mẫn trầm trọng và thỉnh thoảng gây tử vong (sốc phản vệ) đã được báo cáo ở các bệnh nhân được điều trị với β -lactams. Các phản ứng này dường như thường xảy ra ở các bệnh nhân có tiền sử nhạy cảm với đa dị nguyên.

Có những báo cáo ở các bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicillin, có các phản ứng quá mẫn trầm trọng khi được điều trị với β -lactam khác. Trước khi bắt đầu trị liệu với meropenem, cần thăm vấn bệnh nhân kỹ càng về các phản ứng quá mẫn trước đây đối với penicillins, cephalosporins, β -lactams khác, và các dị nguyên khác. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng với meropenem, dừng sử dụng meropenem ngay lập tức. Các phản ứng sốc phản vệ trầm trọng cần phải được điều trị cấp cứu bằng epinephrine, thở oxy, tiêm tĩnh mạch steroids, và xử lý đường thở, gồm cả đặt nội khí quản. Các trị liệu khác cũng có thể được dùng khi có chỉ định.

• Khả năng xảy ra cơn co giật

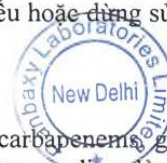
Co giật và các phản ứng trên hệ thần kinh trung ương khác đã được báo cáo khi điều trị với meropenem. Các phản ứng này thường xảy ra nhất ở bệnh nhân rối loạn hệ thần kinh trung ương (ví dụ thương tổn não hoặc có tiền sử động kinh) hoặc bị viêm màng não do vi khuẩn và/hoặc giảm chức năng thận (xem **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN và TƯƠNG TÁC THUỐC**).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, 2904 bệnh nhân là người trưởng thành có khả năng phát triển đáp ứng kháng nguyên với kích thích của một loại kháng nguyên được điều trị bằng meropenem cho các nhiễm khuẩn không thuộc thần kinh trung ương với tỉ lệ co giật tổng thể là 0,7% (dựa trên 20 bệnh nhân có tác dụng phụ này). Tất cả bệnh nhân được điều trị với meropenem bị co giật đã có sẵn các yếu tố nguy cơ. Trong số các bệnh nhân này là trước đây có tiền sử động kinh hoặc bất thường hệ thần kinh trung ương và dùng các thuốc đồng thời có khả năng gây ra co giật. Khuyến cáo chỉnh liều ở bệnh nhân có tuổi tác tăng cao và/hoặc giảm chức năng thận (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Phải bám sát phác đồ liều lượng khuyến cáo, đặc biệt ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ được biết có khuynh hướng xảy ra co giật. Tiếp tục trị liệu chống co giật ở bệnh nhân được biết có rối loạn động kinh. Nếu xảy ra rung cục bộ, giật rung cơ, hoặc co giật, nên đánh giá thần kinh học ở bệnh nhân, dùng thuốc chống co giật nếu chưa dùng, và liều lượng của meropenem được xem xét lại để xác định có nên giảm liều hoặc dừng sử dụng kháng sinh.

• Tương tác với acid valproic

Các trường hợp báo cáo trong y văn cho thấy dùng đồng thời các carbapenems, gồm có cả meropenem, cho bệnh nhân đang dùng acid valproic hoặc divalproex sodium làm giảm nồng độ của acid valproic. Nồng độ acid valproic có thể giảm xuống dưới khoảng điều trị vì tương tác này, vì vậy, tăng nguy cơ cơn động kinh mặc dù đã được dự phòng tốt bằng



thuốc chống co giật. Tăng liều dùng của acid valproic hoặc divalproex sodium có thể không đủ để khắc phục được tương tác này. Sử dụng đồng thời meropenem và acid valproic thường không được khuyến cáo. Các kháng sinh khác ngoài carbapenems nên được xem xét để điều trị nhiễm khuẩn ở các bệnh nhân có cơn động kinh đã được kiểm soát tốt bằng acid valproic hoặc divalproex sodium. Nếu cần thiết dùng meropenem tiêm tĩnh mạch, xem xét trị liệu thuốc chống co giật bổ sung (xem **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

- **Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile***

Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng hầu hết tất cả các kháng sinh, gồm có cả meropenem, và mức độ trầm trọng thay đổi từ tiêu chảy nhẹ đến viêm ruột kết gây tử vong. Điều trị với thuốc kháng sinh làm thay đổi khuẩn chí bình thường ở ruột dẫn đến quá sản *C. difficile*.

C. difficile sản sinh độc tố A và B góp phần vào sự phát triển của CDAD. Độc tố cực độc được sản sinh từ các chủng của *C. difficile* là nguyên nhân gây mắc và tử vong, vì các nhiễm khuẩn này có thể khó điều trị bởi trị liệu kháng sinh và có thể cần phải cắt bỏ đại tràng. CDAD phải được xem xét ở tất cả các bệnh nhân có tiêu chảy sau khi sử dụng kháng sinh. Thận trọng với tiền sử y khoa vì CDAD đã được báo cáo xảy ra trên hai tháng sau khi dùng kháng sinh.

Nếu nghi ngờ hoặc xác định là CDAD, kháng sinh sử dụng hiện tại không trực tiếp tiêu diệt *C. difficile* có thể cần phải dừng sử dụng. Kiểm soát dịch và điện giải thích hợp, bổ sung protein, dùng kháng sinh điều trị *C. difficile*, và đánh giá phẫu thuật nên được bắt đầu tiến hành khi được chỉ định trên lâm sàng.

- **Phát triển vi khuẩn đề kháng thuốc**

Kê đơn meropenem khi không có nhiễm khuẩn đã được chứng minh hoặc đặc biệt nghi ngờ là do vi khuẩn hoặc chỉ định dự phòng dường như không mang lại lợi ích cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn đề kháng thuốc.

- **Quá sản các vi khuẩn không nhạy cảm**

Cũng như các kháng sinh phổ rộng khác, sử dụng kéo dài meropenem có thể làm quá sản vi khuẩn không nhạy cảm. Cần thiết phải đánh giá lại tình trạng bệnh nhân. Nếu bội nhiễm xảy ra khi điều trị, nên dùng các biện pháp phù hợp.

- **Các xét nghiệm cận lâm sàng**

Meropenem có độc tính thấp của nhóm kháng sinh betalactam, đánh giá định kỳ chức năng các cơ quan của cơ thể, gồm thận, gan và hệ tạo máu khi điều trị kéo dài.

- **Bệnh nhân suy chức năng thận**

Ở bệnh nhân suy chức năng thận, giảm tiểu cầu đã được quan sát nhưng không có xuất huyết trên lâm sàng (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN, SỬ DỤNG Ở NHÓM ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT, và ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ ĐƯỢC LỰC HỌC**)

- **Thâm phân**

Có thông tin không thích hợp liên quan đến việc sử dụng meropenem ở bệnh nhân thâm phân máu hoặc thâm phân phức mạc.

- **Chức năng gan**

Theo dõi chặt chẽ chức năng gan trong khi điều trị với meropenem do nguy cơ độc tính trên gan (rối loạn chức năng gan kèm tắc mật và ly giải tế bào).



Sử dụng ở bệnh nhân có bệnh gan: Bệnh nhân đã có sẵn rối loạn gan nên được theo dõi chức năng gan trong khi điều trị với meropenem. Không cần thiết chỉnh liều.

- **Xét nghiệm Coombs**

Xét nghiệm Coombs trực tiếp hoặc gián tiếp có thể phát triển trong điều trị với meropenem.

- **Tác động trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc**

Không có các nghiên cứu được tiến hành về tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Mỗi lọ 500mg **ROPENEM** (Thuốc tiêm Meropenem USP) có chứa 45 mg sodium và mỗi lọ 1 g **ROPENEM** (Thuốc tiêm Meropenem USP) có chứa khoảng 90 mg sodium. Nên chú ý ở các bệnh nhân ăn kiêng muối ăn.

TƯƠNG TÁC THUỐC^{1,2}

Khả năng tác động của meropenem trên sự gắn kết protein hoặc trên sự chuyển hóa của các thuốc khác không được báo cáo. Tuy nhiên, sự gắn kết protein quá thấp để các tương tác với các hợp chất khác được cho là cơ sở của cơ chế này.

- **Probenecid**

Probenecid cạnh tranh với meropenem về tiết chủ động qua ống thận, nên làm tăng nồng độ huyết tương của meropenem. Sử dụng đồng thời probenecid với meropenem không được khuyến cáo.

- **Acid valproic**

Các trường hợp báo cáo trong y văn cho thấy sử dụng đồng thời với carbapenems, gồm có cả meropenem, cho bệnh nhân đang dùng acid valproic hoặc divalproex sodium làm giảm nồng độ của acid valproic. Nồng độ của acid valproic có thể giảm xuống dưới khoảng trị liệu do kết quả của tương tác này, vì vậy tăng nguy cơ cơn động kinh mặc dù đã được dự phòng tốt bằng thuốc chống co giật. Mặc dù cơ chế của tương tác này không được biết, dữ liệu từ *in vitro* và các nghiên cứu trên động vật cho thấy carbapenems có thể ức chế sự thủy phân của chất chuyển hóa glucuronide của acid valproic (VPA-g) trở về acid valproic, vì vậy giảm nồng độ huyết thanh của acid valproic. Nếu cần thiết dùng meropenem, sau đó xem xét bổ sung trị liệu thuốc chống co giật (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

- **Thuốc kháng đông dùng đường uống**

Sử dụng đồng thời thuốc kháng sinh với warfarin có thể tăng cường tác dụng của thuốc kháng đông. Có nhiều báo cáo tăng tác dụng kháng đông của thuốc kháng đông dùng đường uống, gồm có cả warfarin ở bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc kháng sinh. Nguy cơ có thể thay đổi với nhiễm khuẩn hiện có, tuổi tác và tổng trạng của bệnh nhân, sự tham gia của kháng sinh làm tăng INR rất khó để đánh giá. Nên theo dõi INR thường xuyên trong khi điều trị và thời gian ngắn sau khi điều trị với thuốc kháng đông dùng đường uống.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN^{1,2}

Các phản ứng phụ sau đây được thảo luận chi tiết hơn trong các phần khác của thông tin kê đơn này:

- Phản ứng quá mẫn (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**)
- Khả năng xảy ra cơn co giật (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**)
- Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium-difficile* (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**)



- Phát triển vi khuẩn đề kháng thuốc (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**)
- Quá sản các vi khuẩn không nhạy cảm (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**)
- Các xét nghiệm cận lâm sàng (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**)
- Bệnh nhân suy chức năng thận (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**)
- Thâm phân (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**)

- **Phản ứng phụ từ các thử nghiệm lâm sàng**

Vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành ở nhiều điều kiện khác nhau, tỉ lệ phản ứng phụ quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỉ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc khác và có thể không phản ánh tỉ lệ quan sát được trong thực tế.

Bệnh nhân là người trưởng thành

Trong các nghiên cứu lâm sàng, 2904 bệnh nhân là người trưởng thành có khả năng phát triển đáp ứng kháng nguyên với kích thích của một loại kháng nguyên được điều trị bằng meropenem cho các nhiễm khuẩn không thuộc thần kinh trung ương (500 mg hoặc 1000 mg mỗi 8 giờ). Từ vòng ở 5 bệnh nhân được đánh giá vì có khả năng liên quan đến meropenem; 36 (1,2%) bệnh nhân dùng sử dụng meropenem do tác dụng phụ. Nhiều bệnh nhân trong các thử nghiệm này có bệnh nặng và có sẵn nhiều bệnh, thể trạng kém và dùng đồng thời nhiều trị liệu khác bằng thuốc. Ở bệnh nhân bệnh nặng, không thể xác định mối liên quan giữa tác dụng phụ quan sát được và trị liệu với meropenem.

Tần suất các phản ứng phụ sau đây thu thập được từ các thử nghiệm lâm sàng ở 2904 bệnh nhân được điều trị với meropenem.

Phản ứng phụ tại chỗ

Các phản ứng phụ tại chỗ được báo cáo bắt chấp mỗi quan hệ trị liệu với meropenem như sau: Viêm tại nơi tiêm (2,4%); Phản ứng tại nơi tiêm (0,9%); Viêm tĩnh mạch/viêm tĩnh mạch huyết khối (0,8%); Đau tại nơi tiêm (0,4%); Phù tại nơi tiêm (0,2%).

Phản ứng phụ toàn thân

Các phản ứng phụ toàn thân được báo cáo bắt chấp mỗi quan hệ với meropenem xảy ra trên 1,0% bệnh nhân là: tiêu chảy (4,8%); buồn nôn/ói mửa (3,6%); nhức đầu (2,3%); ban đỏ (1,9%); nhiễm khuẩn máu (1,6%); táo bón (1,4%); ngừng thở (1,3%); sốc (1,2%); ngứa (1,2%).

Các phản ứng phụ toàn thân được báo cáo bắt chấp mỗi quan hệ trị liệu với meropenem và xảy ra dưới hoặc bằng 1,0% nhưng cao hơn 0,1% bệnh nhân được liệt kê dưới đây trong mỗi hệ cơ quan cơ thể theo thứ tự tần suất giảm dần:

Xuất huyết được quan sát như sau: xuất huyết dạ dày ruột (0,5%), phân đen (0,3%), chảy máu cam (0,2%), tràn máu màng bụng (0,2%), tổng cộng tỉ lệ xuất huyết là 1,2%.

Toàn thân: đau, đau bụng, tức ngực, sốt, đau lưng, tăng kích thước vùng bụng, rùng mình, đau vùng chậu

Tim mạch: suy tim, ngưng tim, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, thuyên tắc phổi, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, ngất

Hệ tiêu hóa: Nhiễm candida miệng, chán ăn, vàng da tắc mật/vàng da, tắc ruột, suy gan, khó tiêu, tắc ruột

Máu/Bạch huyết: thiếu máu, thiếu máu giảm sắc, tăng lưu lượng máu



Chuyển hóa/Dinh dưỡng: phù ngoại biên, thiếu oxy

Hệ thần kinh: mất ngủ, bất an/hoang tưởng, lú lẫn, choáng váng, co giật, kích động, dị cảm, ảo giác, buồn ngủ, lo âu, trầm cảm, suy nhược (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

Hô hấp: rối loạn hô hấp, khó thở, tràn dịch màng phổi, hen suyễn, ho tăng, phù phổi

Da và phần phụ: mê đay, đỏ mề hôi, loét da

Hệ niệu sinh dục: vô niệu, suy thận, nhiễm Candida âm đạo, tiểu không kiểm chế.

Thay đổi xét nghiệm cận lâm sàng

Thay đổi xét nghiệm cận lâm sàng được báo cáo bất chấp mối liên quan với meropenem và xảy ra trên 0,2% bệnh nhân như sau:

Gan: tăng SGPT (ALT), SGOT (AST), alkaline phosphatase, LDH, và bilirubin

Huyết học: tăng tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm WBC, thời gian prothrombin ngắn và thời gian thromboplastin bán phần ngắn, tăng bạch cầu, giảm kali huyết

Thận: tăng creatinine và tăng BUN

LƯU Ý: Đối với bệnh nhân có mức độ suy thận khác nhau, tỉ lệ mắc suy tim, suy chức năng thận, co giật và sốc không tương quan với mối quan hệ với meropenem, tăng ở bệnh nhân suy chức năng thận nặng vừa (độ thanh thải creatinine >10 đến 26 mL/phút) [xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, SỬ DỤNG Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT** và **ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC**]

Phân tích nước tiểu: có hiện diện hồng cầu



Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da bị biến chứng

Trong một nghiên cứu về nhiễm khuẩn da và cấu trúc da bị biến chứng, phản ứng phụ là tương tự như phản ứng phụ được liệt kê ở trên. Các tác dụng phụ thông thường nhất xảy ra >5% số bệnh nhân là: nhức đầu (7,8%), buồn nôn (7,8%), táo bón (7,0%), tiêu chảy (7,0%), thiếu máu (5,5%), và đau (5,1%). Tác dụng phụ có tỉ lệ >1%, và không được liệt kê ở trên, gồm: viêm họng, chấn thương bất ngờ, rối loạn dạ dày ruột, hạ đường huyết, rối loạn mạch ngoại biên, và viêm phổi.

Bệnh nhi

Phản ứng phụ trên lâm sàng

Meropenem đã được nghiên cứu ở 515 bệnh nhi (≥ 3 tháng đến < 13 tuổi) có nhiễm khuẩn nặng (gồm cả viêm màng não. Xem phần tiếp theo) ở liều lượng 10 đến 20 mg/kg mỗi 8 giờ. Loại tác dụng phụ ở các bệnh nhân này là tương tự như tác dụng phụ ở người trưởng thành, với các tác dụng phụ thường xảy ra nhất là có khả năng xảy ra, có thể xảy ra hoặc được xác định là do meropenem và các tỉ lệ của biến cố như sau:

Tiêu chảy (3,5%), ban đỏ (1,6%), buồn nôn và ói mửa (0,8%)

Meropenem đã được nghiên cứu ở 321 bệnh nhi (≥ 3 tháng đến < 17 tuổi) bị viêm màng não ở liều lượng 40 mg/kg mỗi 8 giờ. Loại tác dụng phụ ở các bệnh nhân này là tương tự như tác dụng phụ ở người trưởng thành, với các tác dụng phụ thường xảy ra nhất là có



khả năng xảy ra, có thể xảy ra hoặc được xác định là do meropenem và các tỉ lệ của biến cố như sau:

Tiêu chảy (4,7%), ban đỏ (hầu hết nhiễm Candida vùng mặt tá) (3,1%), nhiễm candida miệng (1,9%), viêm mũi (1,0%)

Trong các nghiên cứu về viêm màng não, tỉ lệ xảy ra co giật trong điều trị có thể so sánh giữa bệnh nhân không có bất thường trên hệ thần kinh trung ương khi dùng meropenem và ở người dùng thuốc so sánh (hoặc cefotaxime hoặc ceftriaxone). Trong nhóm được điều trị với meropenem, 12/15 bệnh nhân bị co giật có cơn động kinh khởi phát muộn (được định nghĩa là xảy ra vào ngày thứ 3 hoặc muộn hơn) so với 7/20 trong nhóm dùng thuốc so sánh.

Các thay đổi xét nghiệm cận lâm sàng được quan sát ở các nghiên cứu ở trẻ em, gồm các nghiên cứu viêm màng não, là tương tự như các thay đổi xét nghiệm cận lâm sàng được báo cáo trong các nghiên cứu ở người trưởng thành.

Không có kinh nghiệm ở bệnh nhi bị suy chức năng thận.

THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

Kinh nghiệm hậu marketing

Các phản ứng phụ sau đây được phát hiện trong khi sử dụng sau khi meropenem được phê duyệt. Vì các phản ứng này được báo cáo tự phát từ một dân số không rõ cỡ mẫu, không phải luôn luôn có thể đánh giá một cách tin cậy tần suất của chúng hoặc thiết lập mối liên hệ nhân quả đối với sự phơi nhiễm thuốc.

Các phản ứng phụ hậu marketing xảy ra trên toàn cầu không khác với các phản ứng phụ được liệt kê trong phần Phản ứng phụ của nhãn thuốc này và được báo cáo là có khả năng, có thể hoặc được xác định có liên quan đến thuốc được liệt kê theo từng hệ cơ quan trong cơ thể theo thứ tự giảm dần về mức độ trầm trọng. Huyết học – mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu; Thử nghiệm Coombs trực tiếp hoặc gián tiếp dương tính, và thiếu máu tán huyết. Da – hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, phù mạch, và hồng ban da dạng.

Phản ứng phụ khác được báo cáo với meropenem là giảm tiểu cầu.

QUÁ LIỀU^{1,2}

Ở chuột cống và chuột nhắt, tiêm tĩnh mạch liều cao meropenem (2200-4000 mg/kg) có liên quan đến mất điều hòa, khó thở, co giật và tử vong.

Quá liều meropenem do cố ý không thể xảy ra, mặc dù quá liều do tình cờ có thể xảy ra nếu dùng liều cao cho người bị suy chức năng thận. Liều cao nhất của meropenem được dùng trong các thử nghiệm lâm sàng là 2 g dùng đường tĩnh mạch mỗi 8 giờ. Tại liều lượng này, không có tác động dược lý học không mong muốn hoặc tăng nguy cơ về tính an toàn.

Kinh nghiệm hậu marketing bị hạn chế cho thấy nếu tác dụng không mong muốn xảy ra sau khi quá liều, chúng phù hợp với dữ liệu tác dụng không mong muốn được mô tả trong phần Phản ứng phụ và thường có mức độ nhẹ và hồi phục khi ngừng thuốc hoặc giảm liều. Nên xem xét điều trị triệu chứng. Ở người có chức năng thận bình thường, thuốc được đào thải nhanh chóng qua thận. Meropenem và các chất chuyển hóa của nó được được thẩm phân nhanh chóng và hiệu quả bằng thẩm phân máu; tuy nhiên, không có thông tin thích hợp trong việc thẩm phân máu để điều trị quá liều.



Quá liều tương đối có thể có khả năng xảy ra ở bệnh nhân suy chức năng thận nếu liều dùng không được điều chỉnh như trong phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**. Ở người có chức năng thận bình thường, sự đào thải qua thận nhanh chóng xảy ra. Thăm phân máu sẽ loại bỏ meropenem và chất chuyển hóa của nó.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC^{1,2}

• Cơ chế tác dụng

Meropenem là một kháng sinh carbapenem phổ rộng. Có hoạt tính trên vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Có ái lực mạnh nhất với PBPs 2, 3 và 4 của *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa*; và PBPs 1, 2 và 4 của *Staphylococcus aureus*. Nồng độ diệt khuẩn (được định nghĩa là giảm 3 log₁₀ về số lượng tế bào trong vòng 12 đến 24 giờ) gấp 1-2 lần nồng độ kiểm khuẩn của meropenem, ngoại trừ *Listeria monocytogenes*, hoạt tính gây chết thì không được quan sát.

Meropenem ổn định đáng kể đối với sự thủy phân β-lactamases của hầu hết các loại, kể cả penicillinases và cephalosporinases do vi khuẩn Gram dương và Gram âm sinh ra.

Không được sử dụng meropenem để điều trị *Staphylococcus aureus* đề kháng methicillin (MRSA) hoặc *Staphylococcus epidermis* đề kháng methicillin (MRSE).

Meropenem tác động hiệp lực với kháng sinh aminoglycoside kháng lại một số chủng phân lập của *Pseudomonas aeruginosa* trên *in vitro*.

Meropenem có hoạt tính kháng lại hầu hết các chủng phân lập của các vi khuẩn sau đây, cả trên *in vitro* và trên các nhiễm khuẩn lâm sàng.

Vi khuẩn Gram dương

Enterococcus faecalis (ngoại trừ các chủng đề kháng vancomycin), *Staphylococcus aureus* (các chủng sinh β-lactamase và không sinh β-lactamase, chỉ các chủng nhạy cảm methicillin), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (chỉ các chủng nhạy cảm penicillin), *Streptococcus pyogenes*, Viridans nhóm streptococci

Lưu ý: Các chủng đề kháng penicillin có giá trị meropenem MIC₉₀ là 1 hoặc 2 μg/ml, ở trên điểm gây nhạy cảm 0,12 μg/ml đối với loài này.

Vi khuẩn Gram âm

Escherichia coli, *Haemophilus influenzae* (sinh β-lactamase và không sinh β-lactamase), *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*

Vi khuẩn kỵ khí

Bacteroides fragilis, *Bacteroides thetaiotaomicron*, các loài *Peptostreptococcus*
Các thông tin *in vitro* sau đây đã được báo cáo, nhưng không biết ý nghĩa lâm sàng.

Ít nhất 90% các chủng sau đây cho nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) trên *in vitro* ít hơn hoặc bằng điểm gây nhạy cảm đối với meropenem. Tuy nhiên, tính an toàn và hiệu quả của meropenem trong điều trị các nhiễm khuẩn trên lâm sàng do các vi khuẩn này chưa được thiết lập trong các thử nghiệm thích hợp và có đối chứng tốt.

Vi khuẩn Gram dương

Staphylococcus epidermidis (chỉ các chủng nhạy cảm methicillin)

Vi khuẩn Gram âm



Các loài *Acinetobacter*, *Serratia marcescens*, *Aeromonas hydrophila*, *Campylobacter jejuni*, *Morganella morganii*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter diversus*, *Pasteurella multocida*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, các loài *Salmonella*, *Haemophilus influenza*, *Hafnia alvei* (đề kháng ampicillin, các chủng không sinh β -lactamase [BLNAR]), *Moraxella catarrhalis* (các chủng sinh β -lactamase và không sinh β -lactamase)

Vi khuẩn kỵ khí

Bacteroides distasonis, *Eubacterium lentum*, *Bacteroides ovatus*, các loài *Fusobacterium*, *Bacteroides uniformis*, *Prevotella bivia*, *Bacteroides ureolyticus*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides vulgates*, *Prevotella melaninogenica*, *Clostridium difficile*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*

Đề kháng

Cơ chế đề kháng

Có nhiều cơ chế đề kháng với carbapenems:

- Giảm tính thấm của màng ngoài ở vi khuẩn Gram âm (do giảm sản xuất porins) gây giảm sự hấp thu thuốc vào vi khuẩn,
- Giảm ái lực với protein gắn kết penicillin (PBPs) đích,
- Tăng cường bơm các thành phần ra ngoài, và
- Sản sinh men phá hủy kháng sinh (carbapenemases, metallo- β -lactamases).

Đề kháng chéo

Đề kháng chéo đôi khi được báo cáo với các chủng đề kháng với các carbapenem khác.

• Dược động học

Nồng độ huyết tương

Cuối đợt truyền liều đơn meropenem 30 phút ở người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của meropenem khoảng 23 mcg/mL (nằm trong khoảng 14-26) đối với liều 500 mg và 49 mcg/mL (nằm trong khoảng 39-58) đối với liều 1 g. Tiêm tĩnh mạch nhanh meropenem trong 5 phút cho người tình nguyện khỏe mạnh cho nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương khoảng 45 mcg/mL (nằm trong khoảng 18-65) đối với liều 500 mg và 112 mcg/mL (nằm trong khoảng 83-140) đối với liều 1 g.

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 500 mg, nồng độ huyết tương trung bình của meropenem thường giảm xuống khoảng 1 mcg/mL tại thời điểm 6 giờ sau khi dùng thuốc.

Không có sự tích lũy của meropenem trong huyết tương với phác đồ dùng liều 500 mg mỗi 8 giờ hoặc 1 g dùng mỗi 6 giờ ở người tình nguyện khỏe mạnh có chức năng thận bình thường.

Phân phối

Gắn kết với protein huyết tương của meropenem khoảng 2%.

Meropenem thấm tốt vào hầu hết dịch và mô cơ thể gồm dịch não tủy, đạt nồng độ bằng nhau hoặc vượt quá nồng độ cần thiết để ức chế hầu hết vi khuẩn nhạy cảm. Sau một liều đơn meropenem tiêm tĩnh mạch, nồng độ trung bình cao nhất của meropenem được tìm thấy ở mô và dịch ở 1 giờ (0,5 đến 1,5 giờ) sau khi khởi đầu truyền thuốc, ngoại trừ nơi được tìm thấy trong các mô và dịch được liệt kê trong bảng bên dưới.

Nồng độ meropenem trong các mô được chọn lọc (Nồng độ cao nhất được báo cáo)

Mô	Liều tiêm tĩnh mạch	Số lượng mẫu	Trung bình hoặc [mcg/(g)]*	Khoảng [mcg/mL hoặc mcg/(g)]

Nội mạc tử cung	0,5	7	4,2	1,7-10,2
Cơ tử cung	0,5	15	3,8	0,4-8,1
Buồng trứng	0,5	8	2,8	0,8-4,8
Cổ tử cung	0,5	2	7,0	5,4-8,5
Vòi trứng	0,5	9	1,7	0,3-3,4
Da	0,5	22	3,3	0,5-12,6
Dịch kẽ [†]	0,5	9	5,5	3,2-8,6
Da	1,0	10	5,3	1,3-16,7
Dịch kẽ [†]	1,0	5	26,3	20,9-37,4
Đai tràng	1,0	2	2,6	2,5-2,7
Mật	1,0	7	14,6 (3 giờ)	4,0-25,7
Túi mật	1,0	1	-	3,9
Dịch phúc mạc	1,0	9	30,2	7,4-54,6
Phổi	1,0	2	4,8 (2 giờ)	1,4-8,2
Màng nhầy phế quản	1,0	7	4,5	1,3-11,1
Cơ	1,0	2	6,1 (2 giờ)	5,3-6,9
Mạc, Cân	1,0	9	8,8	1,5-2,0
Van tim	1,0	7	9,7	6,4-12,1
Cơ tim	1,0	10	15,5	5,2-25,5
Dịch não tủy (bị viêm)	20mg/kg [†] 40mg/kg [§]	8	1,1 (2 giờ)	0,2-2,8
		5	3,3 (3 giờ)	0,9-6,5
Dịch não tủy (không bị viêm)	1,0	4	0,2 (2 giờ)	0,1-0,3

[†] tại 1 giờ trừ khi có lưu ý khác

[†] đạt được từ dịch bọng nước da

[†] ở bệnh nhi 5 tháng tuổi đến 8 tuổi

[§] ở bệnh nhi 1 tháng tuổi đến 15 tuổi

Chuyển hóa

Meropenem được chuyển hóa bằng cách thủy phân vòng beta-lactam hình thành một chất chuyển hóa bất hoạt về mặt vi khuẩn học. Trên *in vitro*, meropenem giảm nhạy cảm đối với sự thủy phân bởi men dehydropeptidase-I (DHP-I) ở người so với imipenem và không cần phải dùng chung với một chất ức chế DHP-I.

Bài tiết

Meropenem được bài tiết chủ yếu qua thận ở dạng nguyên vẹn; khoảng 70% (50 –75 %) liều dùng được bài tiết ở dạng nguyên vẹn trong vòng 12 giờ. Một phần khác 28% được hồi phục ở dạng chất chuyển hóa bất hoạt về mặt vi khuẩn học. Đào thải qua phân chỉ khoảng 2% liều dùng. Sự đo lường được độ thanh thải qua thận và dưới tác động của probenecid cho thấy meropenem trải qua cả lọc và tiết qua ống thận.

Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Dược động học của meropenem ở bệnh nhi ≥ 2 tuổi tương tự như dược động học ở người trưởng thành. Thời gian bán thải của meropenem khoảng 1,5 giờ ở bệnh nhi 3 tháng tuổi đến 2 tuổi. Dược động học tuyến tính ở khoảng liều dùng từ 10 đến 40 mg/kg.

Người cao tuổi

Một nghiên cứu dược động học được tiến hành với meropenem ở bệnh nhân là người cao tuổi bị suy chức năng thận cho thấy giảm thanh thải huyết tương của meropenem tương quan với giảm độ thanh thải creatinine do tuổi tác.



Suy chức năng thận

Độ thanh thải huyết tương của meropenem tương quan với độ thanh thải creatinine trong các nghiên cứu dược động học được báo cáo với meropenem ở các bệnh nhân suy chức năng thận. Điều chỉnh liều là cần thiết ở người bị suy chức năng thận.

Meropenem có thể được thẩm phân máu. Tuy nhiên, không có thông tin về sự hữu ích của thẩm phân máu để điều trị quá liều.

Suy chức năng gan

Không có báo cáo tác động của bệnh gan trên dược động học của meropenem.

TÍNH AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG ^{1,2}

Các nghiên cứu ở động vật cho thấy meropenem được dung nạp tốt bởi thận. Các chứng cứ mô học về thương tổn ống thận được quan sát ở chuột nhắt và chó ở liều dùng từ 2000 mg/kg trở lên sau liều đơn và ở khi ở liều dùng 500 mg/kg trong một nghiên cứu 7 ngày. Meropenem thường được dung nạp tốt bởi hệ thần kinh trung ương. Tác động được quan sát trong các nghiên cứu độc tính cấp tính ở loài gặm nhấm ở các liều vượt quá 1000 mg/kg.

Liều tiềm tinh mạch LD₅₀ của meropenem ở loài gặm nhấm cao hơn 2000 mg/kg.

Trong các nghiên cứu dùng liều lặp lại trong thời gian lên đến 6 tháng chỉ các tác động nhỏ được quan sát là giảm các thông số về hồng cầu ở chó.

• **Khả năng gây ung thư**

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư chưa được tiến hành.

• **Đột biến gen**

Các nghiên cứu về độc tính trên gen được tiến hành với meropenem dùng thử nghiệm đột biến ngược ở vi khuẩn, thử nghiệm HGPRT bù đắp trứng chuột hamster Trung Quốc, thử nghiệm độc tế bào bạch huyết của người được nuôi cấy và thử nghiệm vi nhân chuột nhắt. Không có chứng cứ về khả năng gây đột biến gen được phát hiện trong bất kỳ các thử nghiệm này.

• **Giảm khả năng thụ tinh**

Các nghiên cứu sinh sản được tiến hành với meropenem ở chuột cống ở liều dùng lên đến 1000 mg/kg/ngày, và ở khi cynomolgus ở các liều lên đến 360 mg/kg/ngày (dựa trên so sánh AUC, lần lượt khoảng 1,8 lần và 3,7 lần, phơi nhiễm ở người ở liều thông thường là 1 g mỗi 8 giờ). Không có độc tính trên sinh sản được quan sát.

TÍNH TƯƠNG KỶ ^{1,2}

Không được pha meropenem với các thuốc khác hoặc thêm vào các thuốc khác.

Meropenem tương hợp với các dịch truyền sau đây:

- Dung dịch Sodium Chloride 0,9%
- Dung dịch Glucose 5% hoặc 10%
- Dung dịch Glucose 5% với Sodium Bicarbonate 0,02%
- Dung dịch Glucose 5% với Sodium Chloride 0,9%
- Dung dịch Glucose 5% với Sodium Chloride 0,2%
- Dung dịch Glucose 5% với Potassium Chloride 0,15%
- Thuốc tiêm Sodium Bicarbonate 5,0%
- Dung dịch Mannitol 2,5%
- Dung dịch Mannitol 10%
- Normosol - M trong dung dịch Glucose 5%



HƯỚNG DẪN BẢO QUẢN

Bảo quản bột khô ở nhiệt độ dưới 30°C. Sau khi pha – không được làm đông đá.
Lọ thuốc phải được bảo quản trong hộp carton cho đến khi sử dụng. Thuốc này chỉ được sử dụng một lần và phải bỏ phần không được sử dụng.

Khuyến cáo sử dụng ngay sau khi pha dung dịch **ROPENEM** 500mg/1g Tiêm và truyền.
Sản phẩm được hoàn nguyên phải được sử dụng ngay lập tức và phải được bảo quản không vượt quá thời gian theo bảng dưới đây, chỉ khi thật cần thiết.

Chất pha loãng	Giờ ổn định tối đa	
	20±2°C	4±2°C
Các lọ được hoàn nguyên với nước dùng cho Thuốc tiêm cho tiêm nhanh	4	48
Dung dịch (1 đến 20 mg/ml) được pha với:		
* sodium chloride 0,9%	8	48
* glucose 5%	3	14
* glucose 5% và sodium chloride 0,2%	3	14
* glucose 5% và sodium chloride 0,9%	3	14
* glucose 5% và potassium chloride 0,15%	3	14
* mannitol 2,5% hoặc 10% truyền tĩnh mạch	3	14
* glucose 10%	2	8
* glucose 5% và sodium bicarbonate 0,02% truyền tĩnh mạch	2	8
Dung dịch ROPENEM (Thuốc tiêm Meropenem USP) không được đông đá.		

BẢO QUẢN

Bảo quản bột khô dưới 30°C.
Sau khi pha – không được đông đá dung dịch.

HẠN DÙNG- 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
KHÔNG DÙNG THUỐC QUÁ HẠN DÙNG GHI TRÊN NHÃN.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

ROPENEM 500 mg: Hộp 1 lọ bột pha tiêm
ROPENEM 1g: Hộp 1 lọ bột pha tiêm



GIỮ THUỐC XA TÂM TAY TRẺ EM

THAM KHẢO

1. US Prescribing Information of **MERREM® I.V.**, AstraZeneca pharmaceuticals LP, USA, December 2010.
2. UK Summary Basis of Product Characteristics of **Meronem IV**. AstraZeneca UK Limited, UK, June 2010.

Thông tin được biên soạn vào tháng 3/ 2011.

MERONEM® và **MERREM®** là các thương hiệu của AstraZeneca pharmaceuticals và không phải là thương hiệu của Ranbaxy. Người tạo thương hiệu này không phải là thành viên của Ranbaxy và không đại diện cho Ranbaxy hoặc các sản phẩm của Ranbaxy.

SẢN XUẤT TẠI AN ĐỘ
RANBAXY LABORATORIES LIMITED
INDUSTRIAL AREA-3
DEWAS-455001



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh