Tương tự như các kháng sinh beta-lactam khác, thời gian mà nồng độ meropenem vượt quá MIC (T>MIC) đã cho thấy tương quan sắc nhất với hiệu quả. Trong các mô hình tiêm tĩnh mạch liều đơn, meropenem thể hiện hoạt tính kết nồng độ trong huyết tương vượt quá MIC của vi khuẩn gây bệnh trong khoảng 40% thời gian dùng thuốc. Mức tiêu hủy trong cùng được thiết lập tiến tăng.

Cơ chế kháng thuốc

Cơ chế kháng thuốc đối với vi khuẩn đối với meropenem có thể do: (1) giảm tính thấm của màng ngoài vi khuẩn Gram âm (do giảm sản xuất porin) (2) gắm ái lực của PBPs đích (3) tăng biểu hiện của các bơm phân bơm thuốc, và (4) sản xuất beta-lactamase có thể thủy phân carbapenems.

Nhiễm khuẩn cục bộ do vi khuẩn kháng carbapenem được nhận ở một số vùng địa lý.

Không có kháng chéo giữa meropenem và các thuốc thuộc nhóm quinolon, aminoglycosid, macrolid và tetracyclin. Tuy nhiên, vi khuẩn có thể biểu hiện khả năng kháng thuốc với nhiều hơn một nhóm kháng sinh khi cơ chế liên quan bao gồm tính kháng thấm và/hoặc bơm tống thuốc.

Điểm gãy

Điểm gãy đối với nhóm vi khuẩn MIC theo Ủy ban Châu Âu về Thử nghiệm Tính nhạy cảm với Kháng sinh (EUCAST) được trình bày dưới đây.

Vi khuẩn	Nhạy cảm (S) (mg/l)	Kháng thuốc (R) (mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas spp.	≤ 2	> 8
Acinetobacter spp.	≤ 2	> 8
Streptococcus nhóm A, B, C và G	≤	>
Streptococcus pneumoniae[1]	≤ 0,25	> 2
Streptococci nhóm *Viridans*[2]	≤ 2	> 2
Enterococcus spp.		
Staphylococcus spp.		
Haemophilus influenzae[1,3] và *Moraxella catarrhalis*[3]	≤ 2	> 2
Neisseria meningitidis[1]	≤ 0,25	> 0,25
Vi khuẩn kỵ khí gram(+) trừ *Clostridium difficile*	≤ 2	> 8
Vi khuẩn kỵ khí gram (-)	≤ 2	> 8
Listeria monocytogenes	≤ 0,25	> 0,25
Điểm gãy không liên quan đến loài	≤ 2	> 8

[1]Điểm gãy meropenem đối với *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* trong bệnh viêm màng não là 0,25 mg/l (nhạy cảm) và 1 mg/l (kháng thuốc).

[2]Các chủng phân lập của bệnh viêm nội tâm mạc van tim phải được đánh giá riêng biệt. Việc xác định tính nhạy cảm với kháng sinh trên bạch cầu chứng tỏ rằng nếu vậy phải được lấy lại và nếu kết quả được xác nhận thì chủng này được định nghĩa là kháng thuốc.

[3]Tính nhạy cảm của vi khuẩn với meropenem được xác định bằng cách sử dụng dữ liệu PKPD và không phụ thuộc vào sự phân bố MIC của các loài riêng biệt. Chúng có chứng sự dung dịch cần cảm với kháng sinh.

Điểm gãy liên quan đến viêm màng não.

Tính nhạy cảm với kháng thuốc của vi khuẩn đối với meropenem được xác định bằng cách sử dụng dữ liệu PKPD và không phụ thuộc vào sự phân bố MIC của các loài riêng biệt. Chúng có chứng sự dung dịch cần cảm với kháng sinh.

Tính nhạy cảm với beta-lactam của liên cầu nhóm A, B, C và G được suy ra từ tính nhạy cảm với penicillin.

– = Không nên thử nghiệm tính nhạy cảm với loài này là dịch tễm đã đầu tư bằng thuốc. Chúc chắt nhiễm khuẩn hiếm xảy ra và R mà không cần thử nghiệm trước.

10 là những thuốc mà phải có sẵn thông tin về thể thuốc phù hợp để cung cấp lời khuyên cho bệnh nhân là cần thiết, đặc biệt khi điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng. Khi cần thiết, nên tìm lời khuyên của chuyên gia khi kỵ lý khăng thuốc tại địa phương gây nghi vấn về tác dụng của thuốc trong ít nhất một số loại bệnh nhiễm khuẩn.

Dưới đây là liệt kê các tác nhân gây bệnh được rút ra từ kinh nghiệm lâm sàng và các hướng dẫn điều trị

Vi khuẩn hiếu kỵ khí Gram (+)

Enterococcus faecalis[1]

Staphylococcus aureus (nhạy cảm với methicillin)[1]

Staphylococcus species (nhạy cảm với methicillin) bao gồm *Staphylococcus epidermidis*[1]

Streptococcus agalactiae (nhóm B)

Nhóm *Streptococcus milleri (S. anginosus, S. constellatus, and S. intermedius)*

Streptococcus pneumoniae

Vi khuẩn kỵ khí Gram (-)

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis (nhóm B)

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Vi khuẩn kỵ khí Gram (+)

Clostridium perfringens

Peptococcus asaccharolyticus

Peptostreptococcus (bao gồm *P. micros, P anaerobius, P. magnus*)

Vi khuẩn kỵ khí Gram (-)

Bacteroides fragilis

Prevotella bivia

Prevotella disiens

Các loài không thuộc mức phân

Vi khuẩn hiếu kỵ khí Gram (+)

Enterococcus faecium[1]

Vi khuẩn hiếu kỵ khí Gram (-)

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Serratia marcescens

Vi khuẩn kỵ khí Gram (+)

Clostridium difficile

Eubacterium lentum

Peptococcus niger

Peptostreptococcus anaerobius

Propionibacterium acnes

Vi khuẩn kỵ khí Gram (-)

Bacteroides distasonis

Bacteroides ovatus

Bacteroides thetaiotaomicron

Bacteroides uniformis

Bacteroides vulgatus

Fusobacterium nucleatum

Porphyromonas asaccharolytica

Prevotella melaninogenica

Vi khuẩn khác

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Nhóm vi khuẩn kiểu hiện tính nhạy cảm trung gian tạm thời

[1]Vi cầu khuẩn kháng methicillin có thể kháng với meropenem

[2]10 là kháng ≥ 50% ở nhóm quốc gia EU

Bệnh Glanders và bệnh melioidosis: Việc sử dụng meropenem ở người đưa trên dữ liệu vi tính nhạy cảm của *B.mallei* và *B. pseudomallei* in vitro và dữ liệu hạn chế ở người. Các bác sĩ điều trị nên tham khảo các tài liệu thông mới nhất của quốc gia và/hoặc quốc tế liên quan đến việc điều trị bệnh Glander và bệnh melioidosis.

DẠC THỊNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở những người khỏe mạnh, thời gian bán thải trung bình trong huyết tương là khoảng 1 giờ; thể tích phân bố trung bình khoảng 0,25 thể tích (11-27l) và độ thanh thải toàn thể khoảng 250 ml/phút ở 250 mg gram sướng cần 200 ml/phút ở 2 g. Các liều 500, 1000 và 2000 mg truyền tĩnh mạch 30 phút cho ra Cmax trung bình tăng lên tương ứng khoảng 23, 49 và 115 µg/ml, giá trị AUC tương ứng là 39,3, 82,3 và 153 µ g.phút/ml. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn 1 g và 2 g, thời gian bán thải trung bình là khoảng 1 giờ và 1,2 giờ, tương ứng. Sau khi truyền tĩnh mạch liều đơn 500 mg và 1000 mg, KĐ cũng nhiều lần trong 8 giờ thì không đổi tương ứng cho thấy tích lũy thường sự dung dịch cần thiết. Sự dung dịch meropenem không xảy ra.

Một nghiên cứu hiện 12 bệnh nhân sử dụng meropenem 1000 mg truyền tĩnh mạch 30 phút cho thấy Cmax và thời gian bán thải tương đương với những người bình thường nhưng thể tích phân bố lớn hơn 27.

Phân bố

Liên kết trung bình với protein huyết tương của meropenem là khoảng 2% và không phụ thuộc vào nồng độ. Sau khi dùng thuốc (ở phút hoặc ít hơn), được động học tăng theo cấp số nhân nhưng điều này ít có ảnh hưởng đến hiệu quả trong 30 phút. Meropenem đã được chứng minh là có thể xâm nhập tốt vào thịt sở dịch cơ thể và mô bao gồm phổi, cơ, gan, mật, dịch não tủy, cơ mềm, da, mạc treo, cơ và dịch phúc mạc.

Chuyển hóa

Meropenem được chuyển hóa bằng cách thủy phân vòng beta-lactam tạo ra chất chuyển hóa không có hoạt tính. Trong nghiên cứu in vitro meropenem cho thấy giảm tính nhạy cảm với sự thủy phân bởi enzym dehydropeptidase-I (DHP-I) ở người so với imipenem và cho không có yêu cầu sử dụng đồng thời chất ức chế DHP-I.

Thải trừ

Meropenem được thải trừ chủ yếu ở dạng không đổi qua thận Khoảng 70% (50 - 75%) liều dùng được đào thải dưới dạng không đổi trong vòng 12 giờ. 28% liều thuốc được điều hòa dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính tính học. Sự đào thải qua phân có chiếm khoảng 2% liều dùng. Độ thanh thải ở thận do dưới và ảnh hưởng của probenecid cho thấy meropenem trải qua cả quá trình lọc và bài tiết ở ống thận.

Suy thận

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn 500 mg, 1000 mg và 2000 mg, AUC tăng 2,4 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (CrCl 33-74 ml/phút), 5 lần ở người suy thận nặng (CrCl 2-32 ml/phút) và 10 lần ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo (CrCl <2 ml/phút) khi so sánh với người khỏe mạnh (CrCl > 80 ml/phút). AUC của chất chuyển hóa không có hoạt tính sinh học cũng tăng lên đáng kể ở bệnh nhân suy thận. Khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận vừa và nặng.

Meropenem được chuyển hóa bằng thẩm tách máu với độ thanh thải trung bình tương đương với thể tích thanh tách máu cao hơn khoảng 4 lần so với bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Một nghiên cứu ở bệnh nhân xơ gan do rượu cho thấy không có ảnh hưởng của bệnh gan lên dược động học của meropenem sau khi dùng liều đơn.

Đặc tính dược động học

Dữ liệu dược động học thực hiện ở người bệnh cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về dược động học ở với đối tượng khỏe mạnh có chức năng thận tương đương. Mô mỡ hình dân số dược phân tích từ dữ liệu trên 79 bệnh nhân bị nhiễm trùng ở bụng cho thấy tuổi ảnh hưởng đến độ thanh thải của meropenem (6,8 ml/phút/kg (5-12 tuổi), 6,4 ml/phút/kg (2-5 tuổi), 5,3ml/phút/kg (6-23 tháng) và 4,2 ml/phút/kg (2-5 tháng). Khoảng 60% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu trong 12 giờ được dạng meropenem và 12% dưới dạng chất chuyển hóa.

Dược động học meropenem trong dịch não tủy ở người viêm màng não sau 40 phút dùng liều 2 g cho thấy độ thấm máu não tủy ở mức cao và thải.

Dược động học của meropenem ở trẻ sơ sinh cần điều trị nhiễm khuẩn cho thấy độ thanh thải cao hơn ở trẻ sơ sinh có tuổi thai gần hoặc tuổi thai bình thường. Mô phỏng Monte Carlo dựa trên mô hình dược động học quần thể cho thấy chế độ liều 20 mg/kg mỗi 8 giờ đạt được 60% T> MIC đối với *P. aeruginosa* ở trẻ sơ sinh thấp tháng và 3/12 tháng.

Người cao tuổi

Các nghiên cứu được động học ở người cao tuổi khỏe mạnh (65-80 tuổi) cho thấy độ thanh thải trong huyết tương giảm, tương đương với việc giảm độ thanh thải creatinin theo tuổi và giảm nhẹ độ thanh thải ngoài thận. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi, trừ trường hợp suy thận nặng.

DỰ ĐỊNH BÀO CHẾ

Dùng 1 lần. Hòa tan ngay.

BẢO QUẢN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Pha dung dịch tiêm bằng dung dịch hòa tan thuốc MEROPENEM/ANFARM trong nước cất pha tiêm để thu được dung dịch có nồng độ 50 mg/mL. Độ ổn định hóa lý của dung dịch thuốc tiêm sau khi pha là 3 giờ ở nhiệt độ lên đến 25°C hay 12 giờ ở nhiệt độ lạnh (2-8°C).

Pha dung dịch tiêm truyền bằng cách hòa tan thuốc MEROPENEM/ANFARM trong dung dịch tiêm truyền NaCl 0,9% hoặc dung dịch tiêm truyền glucose (dextrose) 5% để thu được dung dịch cuối có nồng độ từ 1 đến 20 mg/mL. Độ ổn định hóa lý của dung dịch tiêm truyền chuẩn bị sẵn trong NaCl 0,9% là 3 giờ ở nhiệt độ lên đến 25°C hay 24 giờ ở điều kiện bảo quản lạnh (2-8°C). Dùng dịch sau khi pha ngay lập tức. Không dùng lạnh dung dịch thuốc sau khi pha.

Vì nhất vi sinh học, trừ khi chương pháp mở nắpgiha dung dịch thuốcpha loãng dung dịch thuốc loại trừ nguy cơ nhiễm vi sinh, sản phẩm nên được sử dụng ngay lập tức.

Nếu không sử dụng ngay lập tức, tuân thủ thời gian và điều kiện bảo quản dung dịch sau khi pha là trách nhiệm của người sử dụng thuốc.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: NSX.

NHÀ SẢN XUẤT

ANFARM HELLAS SA

61st km NAT/ROAD athens-LAMIA, Schimatari Viotias, 32009, Hy Lap.

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

MEROPENEM/ANFARM

Meropenem 500 mg

- Đề xa tầm tay trẻ em.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc.
- Không được dùng quá liều chỉ định.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi lọ chứa thành phần hoạt chất:

Meropenem trihydrat tương đương meropenem (dưới dạng meropenem trihydrat) 500 mg.

Thành phần tá dược: natri carbonat.

DẠNG BÀO CHẾ

Bột pha tiêm truyền

Mô tả: Bột pha tiêm truyền màu trắng hoặc vàng nhạt

CHỈ ĐỊNH

Meropenem/Anfarm dùng đường tĩnh mạch (IV) được chỉ định ở người lớn và trẻ em hơn 3 tháng tuổi trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi một hay nhiều vi khuẩn nhạy cảm với meropenem trong trường hợp như sau:

- Viêm phổi và viêm phổi bệnh viện.
- Nhiễm khuẩn đường niệu có biến chứng.
- Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng.
- Nhiễm khuẩn phụ khoa: áp xe vòi trứng có cung và các bệnh lý viêm vùng chậu.
- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng.
- Viêm màng não.
- Nhiễm khuẩn huyết.

- Điều trị theo kinh nghiệm các trường hợp nghi ngờ nhiễm khuẩn ở người lớn bị sốt giảm bạch cầu theo dõi trị liệu hay phối hợp với các thuốc kháng virút hoặc thuốc kháng nấm.

Meropenem đơn trị liệu được chỉ định cho các thuốc kháng khuẩn khác đã được chứng minh là hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn hỗn hợp.

Meropenem dùng đường tĩnh mạch đã cho thấy hiệu quả trên bệnh nhân xơ hoá nang và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới mạn tính khi sử dụng như đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác. Vi khuẩn không phải luôn luôn được tiêu trừ hoàn toàn.

Sự cần có kinh nghiệm sử dụng thuốc ở trẻ em giảm bạch cầu hay suy giảm miễn dịch nguyên phát hoặc thứ phát.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Người lớn:

Liều lượng và thời gian điều trị tùy thuộc mức độ và loại nhiễm khuẩn cũng như tình trạng bệnh nhân.

Liều khuyến cáo mỗi ngày là:

500mg meropenem dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ trong điều trị viêm phổi, nhiễm khuẩn đường niệu, các nhiễm khuẩn phụ khoa như viêm nội mạc tử cung nhiễm khuẩn và áp xe trứng.

1g meropenem dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ trong điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phúc mạc; các nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não.

Trong bệnh xơ hoá nang, liều có thể 2g mỗi 8 giờ có được sử dụng, da số bệnh nhân được điều trị với liều 2g mỗi 8 giờ.

Trong viêm màng não, liều khuyến cáo là 2g mỗi 8 giờ.

Khi điều trị nhiễm khuẩn huyết do *Pseudomonas aeruginosa*, tiêu khuyến cáo là 2g mỗi 8 giờ. Trường hợp nhiễm khuẩn là ở nhóm 1g mỗi 8 giờ (liều tối đa cho phép là 6g mỗi ngày chia làm 3 lần) và liều khuyến cáo ở trẻ em là 1 mỗi 20mg/kg mỗi 8 giờ (liều tối đa cho phép là 120mg/kg mỗi ngày chia làm 3 lần).

Cũng như các thuốc kháng sinh khác, cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng meropenem đơn trị liệu trong trường hợp nhiễm khuẩn hay nghi ngờ nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* đường hô hấp dưới mạn tính.

Khuyến cáo nên thường xuyên thử nghiệm độ nhạy cảm của thuốc kháng điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa*.

Độ hiệu an toàn sử dụng kéo dài trên liều tối đa chưa được thiết lập.

Khuyến cáo bình thường cho người lớn suy chức năng thận: Nên giảm liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 51 ml/phút theo hướng dẫn dưới đây:

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

Meropenem thẩi trừ qua thẩm phân máu và lọc máu (nếu cần tiếp tục điều trị với Meropenem/Anfarm, sau khi hoàn tất thẩm phân máu, khuyến cáo sử dụng một liều mới 500mg, 1g, 2g (tùy theo loại và mức độ nhiễm khuẩn) để đảm bảo nồng độ điều trị hiệu quả trong máu).

Hướng dẫn cho bệnh nhân sử dụng Meropenem/Anfarm cho bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc.

Liều dùng cho bệnh nhân người lớn suy gan: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bình thường hay độ thanh thải creatinin > 50 ml/phút.

Trẻ em:

Trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi: liều khuyến cáo là 10-20 mg/kg mỗi 8 giờ tùy thuộc mức độ và loại nhiễm khuẩn, độ nhạy cảm của tác nhân gây bệnh và tình trạng bệnh nhân.

Trẻ em cân nặng trên 50 kg: khuyến cáo sử dụng liều như ở người lớn.

Liều khuyến cáo cho viêm màng não là 40mg/kg mỗi 8 giờ.

Độ hiệu an toàn nghiên cứu sử dụng thuốc cho trẻ em suy thận.

Cách dùng:

Meropenem có thể dùng tiêm tĩnh mạch trong khoảng 5 phút hay truyền tĩnh mạch trong khoảng 15-30 phút.

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

Meropenem dùng truyền tĩnh mạch có thể pha với 50 đến 200 ml các dịch truyền tương thích (như dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với meropenem hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Mẫn cảm với bất kỳ kháng sinh nhóm carbapenem nào khác.

Mẫn cảm trầm trọng trung bình đến phản ứng phản vệ, phản ứng da nghiêm trọng) với bất kỳ kháng sinh nhóm beta-lactam nào khác (ví dụ nhóm penicillin hay cephalosporin).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Việc lựa chọn meropenem để điều trị cho lũng cá thể bệnh nhân cần lưu ý đến sự phù hợp của việc sử dụng kháng sinh carbapenem, dựa trên các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn, tỷ lệ kháng thuốc với các kháng sinh thích hợp khác và ngày cơ chọn lọc của vi khuẩn kháng carbapenem.

Kháng Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa và Acinetobacter spp

Sự đề kháng các loài vi khuẩn Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa và Acinetobacter spp. khác nhau theo từng vị trí địa lý. Bác sĩ kê đơn nên tìm đến tỷ lệ kháng thuốc tại địa phương của những vi khuẩn này đối với các penem.

Colitis ngưu giả (CDC)

Sử dụng thuốc kháng các kháng sinh beta-lactam, các phản ứng quả mẫn nghiêm trọng và đối khi gây tử vong đã được báo cáo.

Mẫn nhạy cảm có tiền sử quả mẫn với các carbapenem, penicillin hoặc các kháng sinh beta-lactam khác đòi hỏi cần phải quan sát kỹ bệnh nhân khi dùng meropenem. Trước khi bắt đầu điều trị với meropenem, nên tìm hiểu kỹ về các phản ứng quả mẫn trước đó với kháng sinh beta-lactam.

Nếu phản ứng dị ứng nghiêm trọng xảy ra, nên ngưng thuốc và được điều trị cấp cứu thích hợp.

Các phản ứng da hiếm đến nghiêm trọng (SCAR), như hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), phản ứng thuốc kèm tăng bạch cầu ái toàn và các triệu chứng toàn thân (DRESS), hồng ban đa dạng (EM) và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng meropenem. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý đến những phản ứng này, nên ngừng sử dụng meropenem ngay lập tức và cân nhắc phương pháp điều trị thay thế.

Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh

Sử dụng thuốc kháng sinh có thể liên quan đến kháng sinh đã được báo cáo với gần như tất cả kháng sinh, bao gồm meropenem, và có thể ở mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Do đó, điều quan trọng là phải xem xét chẩn đoán này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng meropenem. Cần cân nhắc việc ngưng điều trị với meropenem và sử dụng thuốc điều trị đặc hiệu cho Clostridium difficile. Không nên dùng các thuốc ức chế nhu động ruột.

Co giật

Các cơn co giật được báo cáo với tỉ suất hiếm gặp khi điều trị với carbapenem, bao gồm meropenem.

Thận dọi chức năng gảm

Cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan trong khi điều trị với meropenem do ngày cơ nhiễm độc gan (rối loạn chức năng gan kèm theo ở mức vừa tiêu từ bào).

Sử dụng cho bệnh nhân bị bệnh gan, bệnh nhân có rối loạn gan từ trước nên được theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị với meropenem kháng sinh có chất lượng.

Rối loạn chức năng thận trung bình đến nặng (xét nghiệm Coombs).

Xét nghiệm Coombs dương tính được ghi nhận gần bắc có thể xuất hiện trong quá trình điều trị bằng meropenem.

Sử dụng đồng thời với axit valproic/natri valproat/valproxit

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời meropenem và axit valproic/natri valproate/valproxit.

Hàm lượng natri: Meropenem 500mg có chứa 45 mg natri trong mỗi lọ, tương đương 2,25% trong khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn là 2g.

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

Phụ nữ mang thai

Có sẵn sử dụng meropenem ở phụ nữ có thai còn nhiều hạn chế.

Nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao hơn liều tối đa cho con người.

Như rủi ro phát triển phôi ngoài, tốt nhất nên tránh sử dụng meropenem trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Một lượng nhỏ meropenem đã được báo cáo là bài tiết vào sữa mẹ. Meropenem không nên được sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú trừ khi lợi ích đối với người mẹ vượt trội rủi ro cho bé sơ sinh.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc đã được thực hiện. Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn như đau đầu, mê sảng và có giật đã được báo cáo đối với meropenem. Do đó cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Không có nghiên cứu tương tác thuốc cụ thể nào ngoài probenecid được thực hiện.

Probenecid cạnh tranh với meropenem trong bài tiết chủ động qua ống thận và do đó có thể bài tiết meropenem qua thận ngày tăng thời gian bán thải và nồng độ meropenem trong huyết tương. Cần thận trọng nếu probenecid được dùng đồng thời với meropenem.

Ảnh hưởng của meropenem lên sự liên kết với các thuốc khác hoặc sự chuyển hóa của các thuốc khác chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, meropenem liên kết với protein rất thấp do đó tương tác với các hợp chất khác không dựa trên cơ chế này.

Đã ghi nhận giảm nồng độ axit valproic trong máu kéo dài được sử dụng đồng thời với các carbapenem, kết quả là giảm 60-100% nồng độ axit valproic trong khoảng hai ngày. Do tính trạng giảm này khởi phát nhanh và kéo dài, việc sử dụng đồng thời axit valproic/natri valproat/valproxit với các carbapenem được xem là không kiểm soát được và do đó nên tránh sử dụng phối hợp.

Sử dụng đồng thời với thuốc dương tính

Sử dụng đồng thời với warfarin: Warfarin có thể làm tăng tác dụng chống đông máu của thuốc. Đã có nhiều báo cáo về việc tăng tác dụng chống đông của các thuốc chống đông máu đường uống, bao gồm cả warfarin ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời kháng sinh. Nguy cơ có thể thay đổi tùy theo bệnh nhiễm khuẩn, tuổi tác và tình trạng chung của bệnh nhân do đó khó đánh giá sự ảnh hưởng của kháng sinh khác đến việc tăng INR (International Normalized Ratio). Khuyến cáo nên theo dõi thường xuyên INR trong và ngay sau khi dùng đồng thời kháng sinh với chất chống đông máu đường uống.

(18.an)

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ của thuốc:

Không có nghiên cứu tương kỵ của thuốc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo hệ cơ quan và tần suất theo bảng dưới đây: rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000), chưa rõ (ước tính không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

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

Bảng 1:

Phân loại theo cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và bội nhiễm	Ít gặp	Nhiễm nấm Candida miệng và âm đạo
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Tăng tiểu cầu
	Ít gặp	Mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu đa nhân, trung tính, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toàn
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Phản ứng phản vệ, phù mạch
Rối loạn tâm thần	Hiếm gặp	Mê sảng
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu
	Ít gặp	Loạn cảm
	Hiếm gặp	Co giật
Rối loạn tiêu hoá	Thường gặp	Tiêu chảy, đau bụng, nôn mửa, buồn nôn
	Ít gặp	Viêm đại tràng liên quan đến kháng sinh
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Tăng men transaminases, tăng nồng độ phosphatase kiềm trong máu, tăng lactate dehydrogenase máu
	Ít gặp	Tăng bilirubin máu
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban, ngứa
	Ít gặp	Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Jonhson, hồng ban đa dạng, mày đay
	Chưa rõ tần suất	Phản ứng thuốc kèm tăng bạch cầu ái toàn và các triệu chứng toàn thân, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Tăng creatinin máu, tăng ure máu
Rối loạn chung và phản ứng tại vị trí tiêm	Thường gặp	Viêm, đau
	Ít gặp	Viêm tĩnh mạch huyết khối, đau tại vị trí tiêm

Trẻ em

Meropenem được chỉ định cho trẻ em trên 3 tháng tuổi. Không có bằng chứng về việc tăng quy cơ phản ứng có hại của thuốc ở trẻ em dựa trên dữ liệu hạn chế hiện có. Tất cả các báo cáo nhận được đều phù hợp với các sự kiện quan sát được ở người trưởng thành.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Có thể xảy ra quá liều trong độ ý bệnh nhân suy thận nếu không được điều chỉnh liều. Theo các kinh nghiệm cốn hạn chế trong quá trình lưu hành thuốc, nếu phản ứng không mong muốn do quá liều phù hợp với các phản ứng đã được mô tả trong phần Tác dụng không mong muốn của thuốc, nhìn chung có mức độ nhẹ và có thể phục hồi khi ngưng thuốc hoặc giảm liều.

Cách xử trí

Điều trị triệu chứng nên được xem xét.

Ý ghưng người có chức năng thận bình thường, thuốc sẽ được nhanh chóng thải trừ qua thận.

Thẩm phân máu sẽ loại bỏ meropenem và chất chuyển hóa của nó.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Kháng sinh lác dược khác, nhóm carbapenem

Mã ATC: J01DH02

Cơ chế tác dụng

Meropenem gắt khuẩn bằng cách ức chế quá trình tổng hợp thành tế vi khuẩn Gram(+) và Gram(-) thông qua liên kết với các protein gắn penicilin (PBPs).

Mối tương quan dược lực học/dược động học (PK/PD)