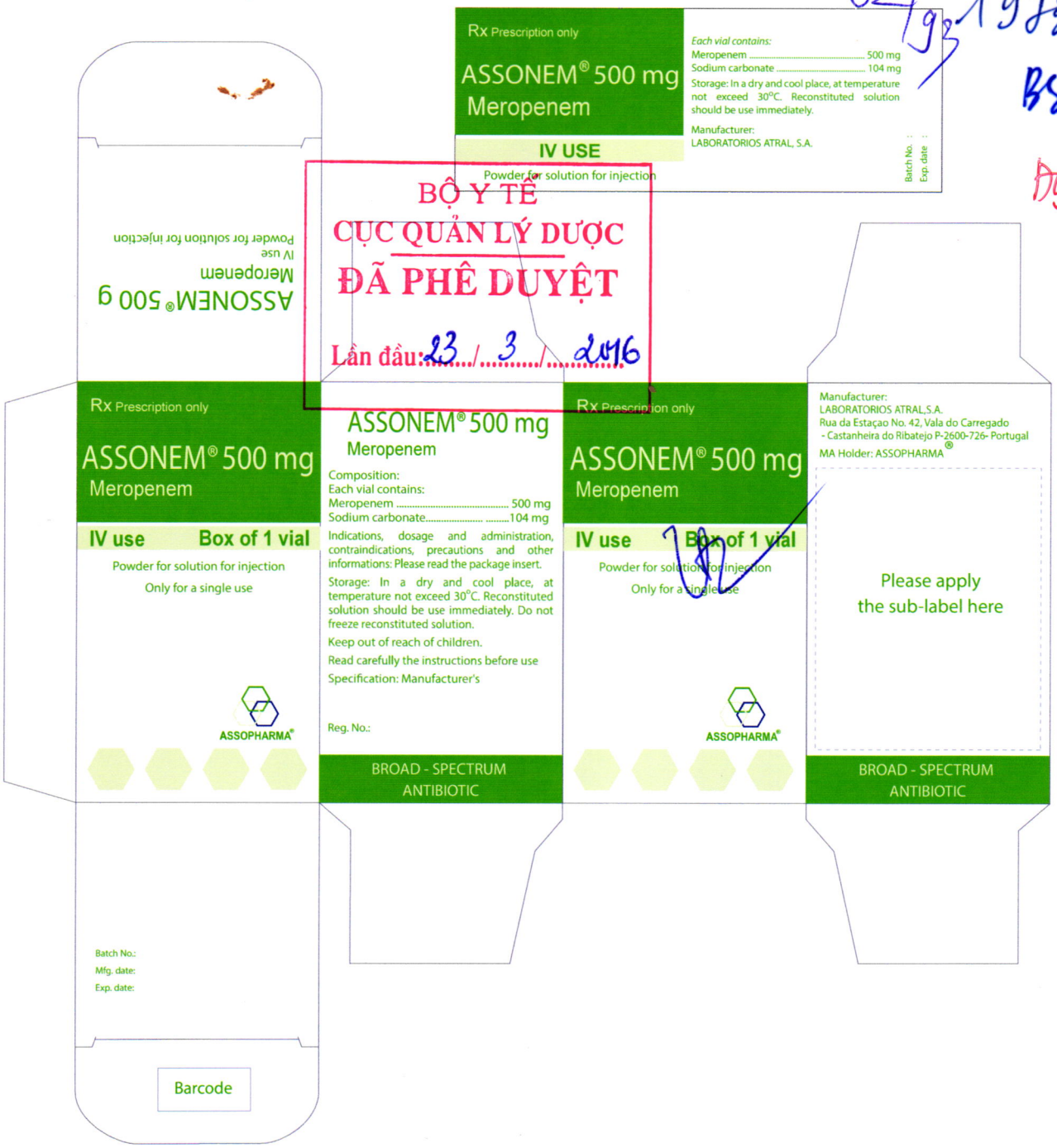

ASSOPHARMA	Type: Description:	Nhãn hộp (Carton Box)		Nhãn lọ (Bottle)
Item Number:	Size:	4 x 4 x 6,9 cm	Size:	8 x 3 cm
Date: 26/6/2014 Version: 1 Artworker: THI	Description Colours: 2	Pantone 362 C Pantone 372 EC	Description Colours: 2	Pantone 362 C Pantone 372 EC

Director

Lê Thị Tâm

Nội dung ghi nhãn phụ

Kích thước: 38 x 47.5 mm

Rx Thuốc bán theo đơn

ASSONEM® 500 mg

Meropenem

Bột pha dung dịch tiêm

Mỗi lọ chứa:

Meropenem .....500 mg

Natri carbonat ..... 104 mg

Hộp 1 lọ

Số lô, NSX, HD: Xem "Batch No., Mfg. date, Exp. date" trên bao bì.

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và các thông tin khác: Xem tờ HDSD kèm theo.

Bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C. Dung dịch đã pha phải được dùng ngay.

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nhà SX: LABORATORIOS SALUS, S.A.

Rua da Estaçao No. 42, Vila do Carregado, Castanheira do Ribatejo, P-2600-726, Bồ Đào Nha.

Chủ sở hữu SĐK: ASSOPHARMA®

480C Nguyễn Thị Thập, P. Tân Quy, Q.7, TP. HCM Tel: +848 37751828 - www.assopharma.com

Nhà NK:

SĐK:

Giám đốc

CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN DƯỢC PHẨM LIÊN HỢP

S.Đ.K.K.D: 4102068970 - C.T.T.N.H.H

QUẬN 7 TP. HỒ CHÍ MINH

Lê Thị Tâm

ASSONEM® 500 mg

Bột pha dung dịch tiêm (dùng đường tĩnh mạch)

THÀNH PHẦN: *Mỗi lọ chứa:*
Meropenem ..... 500 mg
Tá dược: Natri carbonat ..... 104 mg

MÔ TẢ: Bột màu trắng hoặc vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Meropenem được dùng để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn ở người lớn và trẻ em trên 3 tháng tuổi như sau:

- Viêm phổi, bao gồm cả viêm phổi cộng đồng mắc phải và viêm phổi bệnh viện.
- Nhiễm khuẩn cuống phổi ở bệnh nhân bị xơ hóa
- Nhiễm khuẩn đường tiểu dạng phức tạp
- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng dạng phức tạp
- Nhiễm trùng trong và sau khi sinh
- Nhiễm trùng da và mô mềm dạng phức tạp
- Viêm màng não cấp tính do nhiễm khuẩn

Meropenem cũng có thể dùng cho bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính có kèm sốt bị nghi ngờ do nhiễm khuẩn.

Cần cân nhắc tuân theo các hướng dẫn sử dụng kháng sinh thích hợp.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Liều dùng và thời gian điều trị của meropenem tùy thuộc vào từng trường hợp nhiễm trùng cụ thể, mức độ nặng của bệnh và đáp ứng trên lâm sàng. Cần cân nhắc khi quyết định liều dùng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận (xem thông tin bên dưới)

Người lớn và trẻ vị thành niên: Liều khuyến cáo chung như bên dưới:

- Viêm phổi, bao gồm viêm phổi cộng đồng mắc phải và viêm phổi bệnh viện: 500 mg hoặc 1 g dùng đường tĩnh mạch mỗi 8 giờ.
- Nhiễm khuẩn cuống phổi ở bệnh nhân bị xơ hóa: 2 g dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Nhiễm khuẩn đường tiểu dạng phức tạp: 500 mg hoặc 1 g dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Nhiễm khuẩn ổ bụng dạng phức tạp: 500 mg hoặc 1 g dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Nhiễm trùng trong và sau khi sinh: 500 mg hoặc 1 g dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Nhiễm trùng da và mô mềm dạng phức tạp: 500 mg hoặc 1 g dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Viêm màng não cấp tính do nhiễm khuẩn: 2 g dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Xử trí bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính: 1 g dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.

Bệnh nhân suy thận: Nên giảm liều cho người lớn và trẻ vị thành niên có độ thanh thải creatinin dưới 51 ml/phút theo như bảng bên dưới. Chưa có kinh nghiệm sử dụng thuốc cho trẻ em suy thận.

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	*Liều dùng (dựa trên đơn vị liều 500 mg hoặc 1 g hoặc 2 g như trên)*	*Tần suất*
26-50	Một đơn vị liều	Mỗi 12 giờ
10-25	Nửa đơn vị liều	Mỗi 12 giờ
< 10	Nửa đơn vị liều	Mỗi 24 giờ

Meropenem bị loại trừ qua thẩm phân máu và lọc máu. Nên dùng thuốc sau khi đã kết thúc chu kỳ thẩm phân máu. Chưa có dữ liệu về liều dùng cho bệnh nhân đang thẩm phân màng bụng.

Bệnh nhân suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

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

Trẻ em:

Trẻ em dưới 3 tháng tuổi: Tính an toàn và hiệu quả của meropenem đối với trẻ dưới 3 tháng tuổi vẫn chưa được chứng minh và liều tối ưu vẫn chưa được xác định. Tuy nhiên, theo các dữ liệu dược động học còn giới hạn, liều 20 mg/kg mỗi 8 giờ có thể là liều dùng thích hợp.

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

- Viêm phổi, bao gồm viêm phổi cộng đồng mắc phải và viêm phổi bệnh viện: 10 hoặc 20 mg/kg dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Nhiễm khuẩn cuống phổi ở bệnh nhân bị xơ hóa: 40 mg/kg dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Nhiễm khuẩn đường tiểu dạng phức tạp: 10 hoặc 20 mg/kg dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Nhiễm khuẩn ổ bụng dạng phức tạp: 10 hoặc 20 mg/kg dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Nhiễm trùng trong và sau khi sinh: 10 hoặc 20 mg/kg dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Nhiễm trùng da và mô mềm dạng phức tạp: 40 mg/kg dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.
- Viêm màng não cấp tính do nhiễm khuẩn: 20 mg/kg dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ.

Trẻ em có cân nặng trên 50 kg: Dùng liều như người lớn.

Cách dùng:

- Với liều lên đến 1 g ở người lớn hoặc 20 mg/kg ở trẻ em, meropenem có thể dùng tiêm tĩnh mạch chậm trong khoảng 3 - 5 phút. Chưa có dữ liệu an toàn cho việc tiêm tĩnh mạch với liều 2 g ở người lớn hoặc 40 mg/kg ở trẻ em.
- Thông thường, meropenem được dùng truyền tĩnh mạch trong khoảng 15 đến 30 phút.
- *Tiêm tĩnh mạch:* pha meropenem với 10 ml nước cất pha tiêm thành dung dịch có nồng độ meropenem khoảng 50 mg/ml.
- *Truyền tĩnh mạch:* pha meropenem với 500 đến 25 ml dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% thành dung dịch có nồng độ meropenem từ 1 đến 20 mg/ml.
- Không nên trộn lẫn meropenem trong bơm tiêm/dịch truyền với các thuốc khác, ngoại trừ các dung dịch được đề cập ở trên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc với các kháng sinh khác thuộc nhóm carbapenem.

Quá mẫn nghiêm trọng (như sốc phản vệ, phản ứng trên da nghiêm trọng) với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm betalactam (như các penicillin hoặc các cephalosporin)

Phụ nữ có thai và cho con bú

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Nên tính đến mức độ cần thiết phải sử dụng các kháng sinh nhóm carbapenem khi lựa chọn meropenem để điều trị cho mỗi bệnh nhân dựa trên các thông số như mức độ nhiễm trùng, tỷ lệ đề kháng với các kháng sinh khác và nguy cơ chọn lọc các vi khuẩn đề kháng carbapenem.

Cũng như tất cả các kháng sinh nhóm beta-lactam khác, các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ảnh hưởng đến tính mạng cũng đã được báo cáo với tỉ lệ hiếm khi xảy ra.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với carbapenem, penicillin hoặc các kháng sinh beta-lactam cũng có thể bị quá mẫn với meropenem. Trước khi bắt đầu điều trị với meropenem, cần kiểm tra cẩn thận phản ứng quá mẫn với kháng sinh nhóm beta-lactam. Nếu có phản ứng quá mẫn xảy ra, phải ngưng dùng thuốc và điều trị thích hợp.

Viêm ruột kết và viêm ruột kết màng giả liên quan đến kháng sinh cũng đã được báo cáo với các kháng sinh khác cùng nhóm, bao gồm cả meropenem, và có thể xảy ra với mức độ từ vừa đến đe dọa tính mạng. Do đó, cần theo dõi các triệu chứng này khi bệnh nhân có tiêu chảy trong hoặc sau khi sử dụng meropenem. Khi đó, cần ngưng dùng meropenem và điều trị đặc hiệu *Clostridium difficile*. Không nên cho dùng các thuốc ức chế nhu động ruột.

Động kinh cũng đã được báo cáo hiếm khi xảy ra trong suốt quá trình điều trị với carbapenem, bao gồm cả meropenem.

Cần theo dõi chức năng gan trong suốt quá trình điều trị với meropenem do nguy cơ gây độc trên gan (rối loạn chức năng gan kèm ứ mật và hủy tế bào)

Bệnh nhân có bệnh về gan: bệnh nhân đã có rối loạn chức năng gan từ trước cần theo dõi chức năng gan trong suốt quá trình điều trị với meropenem. Không cần điều chỉnh liều trong trường hợp này.

Coombs test trực tiếp hoặc gián tiếp dương tính có thể xảy ra trong suốt quá trình điều trị với meropenem.

Không dùng đồng thời meropenem với acid valproic/natri valproat.

ASSONEM® có chứa muối natri. *ASSONEM® 500 mg* có chứa khoảng 2,0 mEq natri trong mỗi liều 500 mg, cần cân nhắc kỹ khi dùng cho bệnh nhân đang trong chế độ ăn kiêng muối.

TƯƠNG TÁC THUỐC

- *Probenecid:* Probenecid cạnh tranh với meropenem trong bài tiết chủ động qua ống thận và do đó ức chế bài tiết meropenem qua thận từ đó làm tăng thời gian bán thải và nồng độ trong huyết tương của meropenem. Cần thận trọng khi dùng đồng thời probenecid với meropenem. Khả năng tương tác của meropenem trên sự gắn kết với protein hoặc chuyển hóa của các thuốc khác chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, khả năng gắn kết với protein của meropenem thấp do đó khả năng gây tương tác với các thuốc khác thông qua cơ chế này không dự kiến xảy ra.

- *Acid valproic:* Giảm nồng độ acid valproic trong máu cũng đã được báo cáo khi dùng kết hợp với carbapenem, kết quả làm giảm 60 – 100% nồng độ acid valproic trong khoảng 2 ngày. Vì nồng độ acid valproic giảm nhanh và mạnh, do đó không thể kiểm soát khi dùng đồng thời acid valproic với meropenem và nên tránh kết hợp này.

- *Thuốc chống đông dùng đường uống:* Dùng đồng thời kháng sinh với warfarin có thể làm tăng hiệu quả chống đông. Đã có nhiều báo cáo về việc tăng hiệu quả chống đông của các thuốc chống đông dùng uống, bao gồm cả warfarin ở bệnh nhân dùng đồng thời với kháng sinh. Nguy cơ tương tác có thể khác nhau tùy trường hợp nhiễm trùng, tuổi tác và tổng trạng của bệnh nhân do đó rất khó để

đánh giá sự tăng INR (tỉ lệ bình thường hóa quốc tế) do kháng sinh. Cần theo dõi INR thường xuyên trong và sau thời gian ngắn dùng kết hợp kháng sinh với thuốc chống đông đường uống.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Không nên dùng meropenem cho phụ nữ có thai và cho con bú.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của meropenem đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo hệ cơ quan chịu tác động và mức độ thường xuyên xảy ra: 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) và không biết (không thể xác định từ các dữ liệu có giá trị). Trong mỗi nhóm thường xuyên, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

- Nhiễm trùng và ký sinh trùng: *ít gặp:* nhiễm candia miệng và âm đạo
- Rối loạn máu và hệ bạch huyết: *thường gặp:* tăng tiểu cầu nguyên phát; *ít gặp:* tăng bạch cầu ái toan, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu và bạch cầu đa nhân trung tính; *không biết:* mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết.
- Rối loạn hệ miễn dịch: *không biết:* Phù mạch, biểu hiện phản vệ.
- Rối loạn hệ thần kinh: *thường gặp:* nhức đầu; *ít gặp:* dị cảm; *hiếm gặp:* co giật.
- Rối loạn tiêu hóa: *thường gặp:* tiêu chảy, nôn ói, buồn nôn, đau bụng; *không biết:* viêm ruột kết có liên quan đến kháng sinh.
- Rối loạn hệ gan mật: *thường gặp:* tăng transaminase, tăng alkalin phosphatase trong máu, tăng lactat dehydrogenase trong máu; *ít gặp:* tăng bilirubin trong máu.
- Rối loạn da và mô dưới da: *thường gặp:* ban da, ngứa; *ít gặp:* mề đay; *không biết:* hoại tử da nhiễm độc, hội chứng Stevens Johnson, hồng ban đa dạng.
- Rối loạn chức năng thận và đường tiểu: *ít gặp:* tăng creatinin máu, tăng urê máu.
- Các phản ứng toàn thân và nơi tiêm: *thường gặp:* viêm, đau; *ít gặp:* huyết khối; *không biết:* đau nơi tiêm.

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

QUÁ LIỀU

Quá liều có thể xảy ra ở bệnh nhân suy thận nếu không giảm liều thích hợp. Các kinh nghiệm còn giới hạn sau khi thuốc lưu hành trên thị trường cho thấy nếu các phản ứng phụ xảy ra sau khi quá liều thì các phản ứng này hoàn toàn tương ứng với các phản ứng đã mô tả trong phần tác dụng phụ, nhìn chung thường ở mức độ nhẹ và bệnh nhân sẽ tự khỏi khi ngưng dùng thuốc hoặc giảm liều. Nên điều trị triệu chứng trong trường hợp này.

Đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, thuốc sẽ nhanh chóng được thải trừ qua thận.

Thẩm phân máu sẽ giúp loại trừ được meropenem và các chất chuyển hóa.

TÍNH CHẤT DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Meropenem có tác động diệt khuẩn mạnh bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn Gram dương và Gram âm thông qua ái lực với các protein gắn kết penicillin (PBPs).

Cơ chế đề kháng

Vi khuẩn đề kháng meropenem bằng cách: (1) giảm tính thấm màng ngoài ở vi khuẩn Gram âm (do giảm sản xuất porin), (2) giảm ái lực với PBPs đích, (3) tăng sự bơm ngược dòng, (4) sản sinh beta-lactamase thủy giải carbapenem.

Không có sự đề kháng chéo giữa meropenem và các kháng sinh khác thuộc nhóm quinolon, aminoglycosid, macrolid và tetracyclin. Tuy nhiên, vi khuẩn có thể đề kháng hơn một nhóm kháng sinh nếu cơ chế đề kháng có liên quan đến tính thấm màng tế bào và/hoặc bơm ngược dòng.

Các chủng vi khuẩn nhạy cảm

Vi khuẩn hiếu khí gram dương

Enterococcus faecalis[$], *Staphylococcus aureus* (nhạy cảm methicillin)[£], các chủng *Staphylococcus* (nhạy cảm methicillin) bao gồm cả *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus agalactiae* (nhóm B), nhóm *Streptococcus milleri* (*S. anginosus, S. constellatus*, và *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* (Nhóm A)

Vi khuẩn hiếu khí gram âm

Citrobacter freudii, Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Neisseria meningitides, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia marcescens

Vi khuẩn kỵ khí gram dương

Clostridium perfringens, Peptoniphilus asaccharolyticus, Peptostreptococcus các loại (bao gồm cả *P. micros, P anaerobius, P. magnus*).

Vi khuẩn kỵ khí gram âm

Bacteroides caccae, nhóm *Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia, Prevotella disiens.*

Các loài vi khuẩn có thể đề kháng

Vi khuẩn hiếu khí gram dương:

Enterococcus faecium [$†]

Vi khuẩn hiếu khí gram âm

Các chủng *Acinetobacter, Burkholderia cepacia, Pseudomonas aeruginosa*

Các chủng vi khuẩn đã đề kháng

Vi khuẩn hiếu khí gram dương

Stenotrophomonas maltophilia, các loài *Legionella*

Các siêu vi khuẩn khác

Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae

[$] Các chủng nhạy cảm trung gian tự nhiên
[£] Tất cả các *Staphylococci* đề kháng methicillin đã đề kháng với meropenem.
[†] Tỉ lệ đề kháng ≥ 50% ở một hoặc một vài nước châu Âu.

TÍNH CHẤT DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở người khỏe mạnh, thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 1 giờ; thể tích phân bố trung bình khoảng 0,25 l/kg (11 – 27 l) và độ thanh thải trung bình khoảng 287 ml/phút với liều 250 mg và giảm xuống 205 ml/phút khi dùng liều 2 g. Liều 500 mg, 1000 mg và 2000 mg truyền trong hơn 30 phút cho Cmax trung bình lần lượt khoảng 23, 49 và 115 µg/ml, tương ứng với AUC lần lượt là 39,3; 62,3 và 153 µg.h/ml. Sau khi truyền hơn 5 phút, Cmax lần lượt là 52 và 112 µg/ml tương ứng với liều 500 và 1000 mg. Khi dùng đa liều mỗi 8 giờ cho người có chức năng thận bình thường, không thấy có sự tích lũy meropenem.

Phân bố

Meropenem gắn kết với protein khoảng 2% và không phụ thuộc vào nồng độ. Sau khi tiêm nhanh (5 phút hoặc nhanh hơn), dữ liệu dược động học tăng gấp đôi nhưng điều này ít thể hiện rõ sau khi truyền trong thời gian 30 phút. Meropenem xâm nhập vào hầu hết các mô và dịch của cơ thể, bao gồm: phổi, dịch tiết phế quản, mật, dịch não tủy, mô sinh dục, da, mô liên kết, cơ và dịch màng bụng.

Chuyển hóa

Meropenem được chuyển hóa qua con đường thủy phân vòng beta-lactam tạo thành chất chuyển hóa không hoạt tính. *In vitro*, meropenem tương đối ổn định với dehydropeptidase-I (DHP-I) so với imipenem và do đó không cần kết hợp thêm chất ức chế DHP-I.

Thải trừ

Meropenem được đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng không đổi, khoảng 70% (50-75%) liều dùng được đào thải dưới dạng không đổi trong vòng 12 giờ. Trên 28% được tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính. Tỉ lệ đào thải qua phân chỉ khoảng 2% liều dùng. Độ thanh thải qua thận đo được và hiệu quả của probenecid cho thấy meropenem được bài tiết qua cả ống thận và lọc cầu thận.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN: Nơi khô, mát, nhiệt độ không quá 30°C. Dung dịch đã pha phải được sử dụng ngay.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp chứa 1 lọ bột pha tiêm.

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ.
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.
KHÔNG DÙNG THUỐC QUÁ HẠN SỬ DỤNG.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.

Ngày tháng năm
Giám Đốc

Nhà sản xuất: LABORATORIOS ALTRAL, S.A.
Rua da Estaçao No. 42, Vala do Carregado, Castanheira do Ribatejo, P-2600-726, Bồ Đào Nha.

Lê Thị Tâm

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh