



PIZULEN 1g	
Cover of box of 10 vials	
Color:	<input checked="" type="checkbox"/> PANTONE 199 C
	<input checked="" type="checkbox"/> Black
	<input type="checkbox"/>
Size:	185 x 75 x 70 mm
Software:	Illustrator
BIVID_DEMO/ 15-11-2011	Contract Nr.:

08/15/11


Rx Prescription Drug
10 vials

Pizulen[®] IV

Meropenem 1g

1g

Powder for solution for injection or infusion
Intravenous use




COMPOSITION: Each vial contains 1140 mg meropenem trihydrate equivalent to 1000 mg meropenem.
Excipient: sodium carbonate anhydrous.
STORAGE: Do not store above 30°C.
Indications, contra-indications, dosage and administration, side-effects: Please see package insert.
Read the package leaflet before use.
Keep out of reach and sight of children. For single use only. Discard any unused product. For hospital use only.

Reg. No: _____
Manufacturer & Marketing Authorization Holder:
DEMO S.A.
Pharmaceutical Industry
2710000, Road International 140 KM Khamat, Akhara, Greece
Tel: +30 210 6140000 | Fax: +30 210 6140007

Distributor:
CÔNG TY TNHH SÀI GÒN VIỆT ĐƯỢC
BIVID CO., LTD
4/36 Trưng Cung Đình 9, Khu 14, Tân Bình Dist., HCMC
Importer: _____

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

Lần đầu: 08/15/11



Số SX / batch no.:
NKS / Mfg. date:
HĐ / Exp. date:



Thuốc bột pha tiêm hoặc tiêm truyền
Tiêm tĩnh mạch

1g

Pizulen[®] T.M.
Meropenem 1g

10 lọ
Rx Thuốc bán theo đơn

Rx Thuốc bán theo đơn
10 lọ

Pizulen[®] T.M.
Meropenem 1g

1g

Thuốc bột pha tiêm hoặc tiêm truyền
Tiêm tĩnh mạch



THÀNH PHẦN: mỗi lọ chứa 1140 mg meropenem trihydrate tương đương với 1000 mg meropenem
Tá dược: natri carbonat khan

BẢO QUẢN: dưới 30°C.

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng, tác dụng phụ và các thông tin khác: xin đọc hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em. Chỉ dùng 1 lần.

Loại bỏ đúng cách chất thải. Thuốc dùng cho bệnh viện.

SỞ:

Mã sản xuất & Chỉ số hiệu quả pháp lý khác:

DEMO S.A.

Pharmaceutical Industry

21st Km National Road Athens-Lamia 145 68 Athens, 119 Lạp

ĐI - Mã 202.81.1802 - Fax: +30 210 811587

Mã phân phối:

CÔNG TY TNHH H VIỆT ĐỨC

(JVWD CO., LTD)

67/16 Đường Cộng Hòa, P 14 Q. Tân Bình, TP HCM

Mã nhập khẩu:



DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st KM NATIONAL ROAD ATHENS-LAMIA
145 68 ATHENS-GREECE
TEL.: +30 210 811 802 - FAX: +30.210.8161587
e-mail: demophar@otenet.gr

PIZULEN 1g	
Cover of box of 1 vial	
Color:	<input checked="" type="checkbox"/> PANTONE 199 C
	<input checked="" type="checkbox"/> Black
	<input type="checkbox"/>
Size: 45 x 45 x 90 mm	
Software: Illustrator	
BIVID_DEMO/ 15-11-2011	Contract Nr.:

HD / Exp. date:
NSX / Mfg. date:
Số lô SX / Batch no.:

1g

Meropenem
T.M.

Pizulen®

Rx Prescription Drug

Pizulen®

Rx Prescription Drug

Pizulen®

Rx Thuốc bán theo đơn

Pizulen®

Rx Thuốc bán theo đơn

1 vial **IV**

Meropenem

1g

Powder for Solution
for Injection or Infusion
Intravenous use


DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY

1 lọ **T.M.**

Meropenem

1g

Thuốc bột pha tiêm
hoặc tiêm truyền
Tiêm tĩnh mạch


DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY

1 vial **IV**

COMPOSITION: Each vial contains 1140 mg meropenem trihydrate equivalent to 1000 mg meropenem.
Excipients: sodium carbonate anhydrous.
STORAGE: Do not store above 30°C.
Indications, contra-indications, dosage and administration, side-effects: Please see package insert.
Read the package leaflet before use. Keep out of reach and sight of children. For single use only. Discard any unused product. For hospital use only.
Reg. No.:

Manufacturer & MA holder:
DEMO S.A.
Pharmaceutical Industry
21st Km Nat. Road Athens-Lamia 145 68 Kioneri, Athens, Greece
Tel: +30 210 8161802 - Fax: +30 210 8161587

Distributor:
CÔNG TY TNHH BÌNH VIỆT ĐỨC
(BIVID CO., LTD)
62/36 Trương Công Định St., Ward 14, Tân Bình Dist., HCMC

Importer: _____

THÀNH PHẦN: mỗi lọ chứa 1140 mg meropenem trihydrate tương đương với 1000 mg meropenem. Tá dược: natri carbonat khan.
BẢO QUẢN: dưới 30°C.
Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng, tác dụng phụ và các thông tin khác: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em. Chỉ dùng 1 lần. Loại bỏ dung dịch thừa. Thuốc dùng cho bệnh viện.
SDK:

Nhà sản xuất & Chủ sở hữu giấy phép lưu hành:
DEMO S.A.
Pharmaceutical Industry
21st Km Nat. Road Athens-Lamia 145 68 Kioneri, Athens, Hy Lạp
ĐT: +30 210 8161802 - Fax: +30 210 8161587


Nhà phân phối:
CÔNG TY TNHH BÌNH VIỆT ĐỨC
(BIVID CO., LTD)
62/36 Trương Công Định, P. 14, Q. Tân Bình, Tp. HCM

Nhà nhập khẩu: _____


DEMO S.A.
 PHARMACEUTICAL INDUSTRY
 21st KM NATIONAL ROAD ATHENS-LAMIA
 145 68 ATHENS-GREECE
 TEL.: +30 210 8161802 - FAX: +30 210 8161587
 e-mail: demophar@otenet.gr

PIZULEN 1g	
Label in vial	
Color:	<input checked="" type="checkbox"/> PANTONE 199 C
	<input checked="" type="checkbox"/> Black
	<input type="checkbox"/>
Size: 92 x 30 mm	
Software: Illustrator	
BVID_DEMO/ 15-11-2011	Contract Nr.:

100%

Pizulen ^{Rx}	Meropenem 1g T.M.	LOT: 30 X 15mm
	Thuốc bột pha tiêm hoặc tiêm truyền. Tiêm tĩnh mạch Mỗi lọ chứa 1140 mg meropenem trihydrate tương đương với 1000 mg meropenem. Tá dược: natri carbonat khan. Each vial contains 1140 mg meropenem trihydrate equivalent to 1000 mg meropenem. Excipients: sodium carbonate anhydrous.	
	DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY	21 st Km National Road Athens-Lamia 145 68 Krioneri, Athens, Greece / Hy Lap Tel: +30 210 8161802 - Fax: +30 210 8161587

Số lô SX /
Batch no.:
NSX /
Mfg. date:
HD /
Exp. date:

Pizulen ^{Rx}	Meropenem 1g T.M.	LOT: 30 X 15mm
	Thuốc bột pha tiêm hoặc tiêm truyền. Tiêm tĩnh mạch Mỗi lọ chứa 1140 mg meropenem trihydrate tương đương với 1000 mg meropenem. Tá dược: natri carbonat khan. Each vial contains 1140 mg meropenem trihydrate equivalent to 1000 mg meropenem. Excipients: sodium carbonate anhydrous.	
	DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY	21 st Km National Road Athens-Lamia 145 68 Krioneri, Athens, Greece / Hy Lap Tel: +30 210 8161802 - Fax: +30 210 8161587

 **DEMO S.A.**
PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st KM NATIONAL ROAD ATHENS-LAMIA
145 68 ATHENS-GREECE
TEL.: +30 210 8161802 - FAX: +30.210.8161587
e-mail: demophar@otenet.gr



Rx Thuốc bán theo đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ

PIZULEN

Thuốc bột pha tiêm hoặc tiêm truyền

Meropenem 500 mg/ lọ

Meropenem 1000 mg/ lọ

Tên thuốc: PIZULEN 500 mg/ lọ & PIZULEN 1g/ lọ

Hoạt chất: Meropenem trihydrate

Thành phần và hàm lượng

	PIZULEN 500mg	PIZULEN 1000mg
Meropenem trihydrate	570,0 mg	1140,0 mg
Tương đương với Meropenem khan	500,0 mg	1000,0 mg

Tá dược:

Natri carbonate khan

Dạng bào chế

Thuốc bột pha tiêm hoặc tiêm truyền

Các đặc tính lâm sàng

Chỉ định điều trị

PIZULEN được chỉ định điều trị ở người lớn và trẻ em các nhiễm khuẩn sau gây ra bởi một hoặc nhiều loại vi khuẩn nhạy cảm với Meropenem.

- Viêm phổi bệnh viện, viêm phổi do suy giảm miễn dịch, viêm phổi không đáp ứng với việc điều trị bằng các kháng sinh khác gây ra do vi khuẩn nhạy cảm với meropenem theo kháng sinh đồ.
- Nhiễm khuẩn đường niệu (có biến chứng hoặc không biến chứng)
- Nhiễm khuẩn ổ bụng
- Nhiễm khuẩn phụ khoa, như viêm màng trong dạ con, bệnh lý viêm vùng chậu.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm
- Viêm màng não
- Nhiễm khuẩn huyết
- Điều trị theo kinh nghiệm đối với trường hợp nghi ngờ nhiễm khuẩn ở người lớn bị sốt do giảm bạch cầu.

**DEMO S.A.**
PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st KM NATIONAL ROAD ATHENS-LAMIA
145 68 ATHENS-GREECE
TEL.: +30 210 8161802 - FAX: +30.210.8161537
e-mail: demophar@otenet.gr

**PH/**
21st
DEMO TEL

Meropenem tiêm tĩnh mạch được sử dụng hiệu quả ở bệnh nhân xơ nang và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới mạn tính, khi sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc kháng khuẩn khác. Vi khuẩn không phải luôn luôn được diệt trừ hoàn toàn. Thuốc cũng được chỉ định ở trẻ em hơn 3 tháng tuổi, để điều trị các nhiễm khuẩn như trên ngoại trừ nhiễm khuẩn phụ khoa, nhiễm khuẩn da và mô mềm và nhiễm khuẩn đường niệu không có biến chứng. PIZULEN đã được chứng minh có hiệu quả khi dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác trong điều trị nhiễm khuẩn hỗn hợp.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn: Liều lượng và thời gian điều trị phải được thiết lập tùy vào phân loại, mức độ nhiễm khuẩn và tình trạng của từng bệnh nhân. Liều khuyến cáo hàng ngày như sau:

500 mg dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ trong điều trị viêm phổi, nhiễm khuẩn đường niệu, nhiễm khuẩn phụ khoa như viêm màng trong dạ con và bệnh lý viêm vùng chậu, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da.

1 g dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ khi điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phúc mạc, nghi ngờ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân giảm bạch cầu và nhiễm khuẩn huyết.

Ở bệnh nhân xơ nang bị viêm màng não và nhiễm khuẩn phổi, liều 2 g mỗi 8 giờ được khuyến cáo.

Tương tự như các kháng sinh khác, cần lưu ý đặc biệt khi sử dụng Meropenem đơn độc ở những bệnh nhân mắc bệnh trầm trọng đã biết hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bởi *Pseudomonas Aeruginosa*.

Khuyến cáo nên thử nghiệm độ nhạy cảm của thuốc thường xuyên khi điều trị nhiễm khuẩn *Pseudomonas Aeruginosa*.

Nên tiêm tĩnh mạch một lượng lớn PIZULEN (bolus) trong hơn 5 phút hoặc truyền tĩnh mạch khoảng hơn 15 – 30 phút (Xem mục **Hướng dẫn sử dụng**).

Người lớn suy chức năng thận: Nên giảm liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine nhỏ hơn 51 ml/phút, theo hướng dẫn sau:

Độ thanh thải Creatinine (ml/phút)	Liều dùng (dựa trên đơn vị liều 500mg, 1g, 2g)	Tần số sử dụng
26-50	1 đơn vị liều	Mỗi 12 giờ
10-25	½ đơn vị liều	Mỗi 12 giờ
<10	½ đơn vị liều	Mỗi 24 giờ

Meropenem được thải trừ khi thẩm tách máu. Nếu cần thiết phải tiếp tục điều trị với PIZULEN, sau khi kết thúc quá trình thẩm tách máu, khuyến cáo sử dụng 1 đơn vị liều (tùy theo phân loại và mức độ nhiễm khuẩn) để duy trì nồng độ điều trị hiệu quả trong huyết tương. Chưa có kinh nghiệm sử dụng Meropenem ở bệnh nhân đang thẩm tách màng bụng.

Người lớn suy gan: không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan (xem mục **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng**)

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều cho người già có chức năng thận bình thường hoặc độ thanh thải creatinine cao hơn 50 ml/phút.

Trẻ em: Đối với trẻ em từ 3 tháng tuổi đến 12 tuổi, liều khuyến cáo là 10 – 40 mg/kg mỗi 8 giờ tùy phân loại và mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn, mức độ nhạy cảm với thuốc của vi khuẩn và tình trạng của bệnh nhân. Trẻ em có trọng lượng hơn 50 kg, nên dùng liều của người lớn. Ở bệnh nhân bị sốt do giảm bạch cầu hạt, liều khuyến cáo là 40 mg/kg mỗi 8 giờ. Nên tiêm tĩnh mạch một lượng lớn (bolus) PIZULEN trong khoảng hơn 5 phút hoặc truyền tĩnh mạch hơn 15-30 phút. Chưa có kinh nghiệm sử dụng thuốc ở trẻ em suy thận.

Hướng dẫn cách pha dung dịch, tương thích và ổn định: nên hòa tan Meropenem trong nước pha tiêm (5 ml cho mỗi 250 mg Meropenem) tạo dung dịch có nồng độ khoảng 50 mg/ml để tiêm bolus tĩnh mạch. Dung dịch sau khi pha trong suốt, không màu hoặc có màu vàng nhạt. Dung dịch Meropenem để truyền tĩnh mạch có thể được pha với 50 – 200 ml Natri chloride 0,9% w/v hoặc bất kỳ dịch truyền tương thích nào (xem mục **Thận trọng đặc biệt trong bảo quản**). Khuyến cáo nên dùng ngay dung dịch mới pha, tuy nhiên có thể bảo quản dung dịch PIZULEN đã pha tại nhiệt độ phòng ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) hoặc bảo quản trong tủ lạnh ($<4^{\circ}\text{C}$) (xem mục **Thận trọng đặc biệt trong bảo quản**). PIZULEN không nên trộn hoặc thêm vào các thuốc khác. Dung dịch PIZULEN không được đông lạnh.

Chống chỉ định

PIZULEN chống chỉ định ở bệnh nhân quá mẫn với meropenem hoặc carbapenem, penicillins hoặc các kháng sinh beta-lactam khác.

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với carbapenem, penicillins hoặc các kháng sinh beta-lactam khác có thể cũng có phản ứng quá mẫn với meropenem. Tương tự như các kháng sinh beta-lactam khác, phản ứng quá mẫn hiếm khi xảy ra (Xem mục **Tác dụng không mong muốn**). Cũng như các kháng sinh khác, tăng quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm có thể xảy ra và do đó cần phải theo dõi bệnh nhân liên tục.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ở bệnh nhân nhiễm vi khuẩn Staphylococci đề kháng với methicilline.

Hiếm thấy viêm ruột kết màng giả được báo cáo ở bệnh nhân dùng Meropenem như khi dùng các kháng sinh khác. Điều quan trọng là cần xem xét chẩn đoán viêm ruột kết màng giả trong trường hợp bệnh nhân bị tiêu chảy do sử dụng PIZULEN.

Nên thận trọng cân nhắc khi sử dụng PIZULEN cùng với thuốc có khả năng gây độc thận.

Về liều lượng xem mục “**Liều lượng và cách dùng**”

Trẻ em: Hiệu quả và sự dung nạp ở trẻ em dưới 3 tháng tuổi chưa được thiết lập. Do đó, PIZULEN không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ dưới 3 tháng tuổi.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Probenecid cạnh tranh với meropenem trong bài tiết chủ động trên ống thận và do đó ức chế bài tiết qua thận, dẫn đến làm tăng thời gian bán thải và nồng độ trong huyết tương của meropenem. Vì

meropenem đã có hoạt tính thích hợp và thời gian tác động đã đủ dài khi không có mặt probenecid, không khuyến cáo dùng đồng thời Meropenem và probenecid.

Chưa có nghiên cứu về khả năng ảnh hưởng của meropenem đến các thuốc kết hợp với protein hoặc sự chuyển hóa. Protein kết hợp với meropenem thấp và do đó không có tương tác với các thuốc khác dựa trên sự thay thế vị trí kết hợp với protein huyết tương. Meropenem đã được dùng đồng thời với các thuốc khác mà không gây tương tác bất lợi về dược lý học. Meropenem có thể làm giảm nồng độ acid valproic trong huyết thanh và do đó nồng độ có thể thấp hơn nồng độ điều trị ở một số bệnh nhân. Tuy nhiên, không có dữ liệu cụ thể về khả năng tương tác với các thuốc khác trừ probenecid.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai: Sự an toàn của PIZULEN đối với phụ nữ mang thai chưa được đánh giá. Nghiên cứu ở động vật không cho thấy tác dụng phụ trên sự phát triển của bào thai. Không nên dùng PIZULEN cho phụ nữ có thai trừ khi khả năng lợi ích đạt được vượt trội rủi ro có thể xảy ra cho bào thai. Trong mọi trường hợp, nên dùng thuốc dưới sự giám sát trực tiếp của bác sĩ.

Phụ nữ cho con bú: Meropenem được phát hiện ở nồng độ thấp trong sữa động vật. Không nên dùng PIZULEN cho phụ nữ cho con bú trừ khi lợi ích đạt được vượt trội rủi ro có thể xảy ra cho trẻ sơ sinh.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có dữ liệu thích hợp, nhưng người ta không cho rằng PIZULEN sẽ ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.



Tác dụng không mong muốn

PIZULEN nói chung được dung nạp tốt và hiếm khi gây các tác dụng phụ đến mức phải ngưng điều trị.

Các tác dụng phụ nghiêm trọng hiếm khi xảy ra. Hầu hết các tác dụng phụ được báo cáo là dưới 1% tổng số bệnh nhân:

- **Phản ứng tại vị trí tiêm:** viêm, viêm tĩnh mạch huyết khối, đau tại vị trí tiêm.
- **Phản ứng dị ứng toàn thân:** hiếm khi, phản ứng dị ứng toàn thân (quá mẫn) có thể xảy ra sau khi dùng PIZULEN. Những phản ứng này bao gồm phù mạch và có biểu hiện sốc phản vệ.
- **Phản ứng trên da:** phát ban, ngứa, mào đay. Hiếm khi xảy ra phản ứng trên da nặng như hồng ban đa dạng, hội chứng Steven Johnson và nhiễm ngộ da gây hoại tử.
- **Đường tiêu hóa:** đau bụng, nôn, buồn nôn, tiêu chảy.
- **Máu:** tăng tạo tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa acid, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, và giảm bạch cầu đa nhân trung tính (kể cả một số trường hợp hiếm gặp về mất bạch cầu hạt). Dương tính trực tiếp hay gián tiếp với thử nghiệm Coombs có thể xảy ra ở một vài bệnh nhân. Có báo cáo về sự giảm thời gian thromboplastin một phần.
- **Chức năng gan:** tăng nồng độ bilirubin, transaminase, phosphate kẽm và lacticdehydrogenase trong huyết thanh đơn thuần hoặc phối hợp đã được báo cáo.

- **Hệ thần kinh trung ương:** đau đầu, dị cảm. Co giật hiếm khi xảy ra nhưng chưa thiết lập được mối quan hệ nhân quả gây ra co giật.
- **Các tác dụng không mong muốn khác:** nhiễm candida âm đạo và miệng.

Quá liều

Quá liều do ngẫu nhiên có thể xảy ra trong khi điều trị, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận. Có thể điều trị quá liều bằng cách điều trị triệu chứng. Ở người bình thường, thuốc có thể thải trừ nhanh chóng qua thận. Ở bệnh nhân suy thận, thẩm tách máu có thể thải trừ meropenem và các chất chuyển hóa.

Các đặc tính dược lý

Dược lực học

Meropenem là 1 kháng sinh acarbapenem dùng để tiêm, ổn định với dehydropeptidase-1 (DHP-1) ở người. Meropenem có hoạt tính kháng khuẩn bằng cách can thiệp vào sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn sống. Khả năng xâm nhập dễ dàng vào thành tế bào vi khuẩn, độ bền cao với tất cả serine betalactamase và có ái lực rõ rệt với protein gắn kết penicillin (PBPs) giải thích hoạt tính diệt khuẩn phổ rộng của meropenem đối với vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí. Tỷ số giữa nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) và nồng độ ức chế vi khuẩn tối thiểu (MIC) là nhỏ hơn hoặc bằng 2. Meropenem ổn định trong các thử nghiệm độ nhạy cảm và các thử nghiệm này có thể tiến hành bằng cách sử dụng các phương pháp thường quy. Thử nghiệm in vitro cho thấy meropenem hiệp lực với các kháng sinh khác. Meropenem đã được chứng minh là có hiệu quả hậu kháng sinh trên vi khuẩn Gram dương và Gram âm cả *in vitro* và *in vivo*.

Các tiêu chí về độ nhạy cảm với Meropenem được khuyến cáo dựa trên dược động học và tương quan giữa kết quả lâm sàng và vi sinh với đường kính kháng khuẩn và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) trên vi khuẩn gây bệnh.

Phân loại	Phương pháp đánh giá	
	Đường kính kháng khuẩn (mm)	Nồng độ ức chế vi khuẩn tối thiểu (mg/l)
Nhạy cảm	≥ 14	≤ 4
Trung gian	12-13	8
Đề kháng	≤ 11	≥ 16



Phổ kháng khuẩn của Meropenem in vitro bao gồm phần lớn các vi khuẩn gram dương và gram âm, kỵ khí và hiếu khí quan trọng về lâm sàng dưới đây:

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Bacillus spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus liquifaciens*, *Enterococcus avium*, *Erysipelothrix rhysiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus spp.*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (penicillinase âm tính và dương tính), *Staphylococci*- âm tính với phản ứng tán huyết; bao gồm *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococuss aprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus*

intermedius, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pneumoniae* (nhạy cảm và đề kháng penicillin), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus cremoris*, *Streptococcus* nhóm G, *Streptococcus* nhóm F, *Rhodococcusequi*.

Vi khuẩn Gram-âm hiếu khí: *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas assorbria*, *Aeromonas ascaviae*, *Alcaligenes faecalis*, *Bordatella bronchiseptica*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenza* (bao gồm chủng đề kháng ampicillin và dương tính beta-lactamase), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (bao gồm dương tính beta-lactamase, chủng đề kháng penicillin và spectinomycin), *Hafniaalvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Providencia ciaretti*, *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas pickettii*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas acidovorans*, *Salmonella spp.* Including *Salmonella enteritidis/typhi*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia rubidaea*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces meyeri*, *Actinomyces israelii*, *Bacteroides-Prevotella-Porphyrromonas spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides variabilis*, *Bacteroides pneumosintes*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides capsillosis*, *Bacteroides gracilis*, *Bacteroides levii*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides ureolyticus*, *Prevotella buccalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella bivia*, *Prevotella acorporis*, *Prevotella splanchnicus*, *Prevotella oralis*, *Prevotella disiens*, *Prevotella rumenicola*, *Prevotella oris*, *Prevotella buccae*, *Prevotella denticola*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bifidobacterium spp.*, *Bilophila wadsworthia*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium bifermentans*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium cadaveris*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium clostridiiformis*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium subterminale*, *Clostridium tertium*, *Eubacterium lentum*, *Eubacterium aerofaciens*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium varium*, *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Peptostreptococcus anaerodius*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus saccharolyticus*, *Peptococcus saccharolyticus*, *Peptostreptococcus saccharolyticus*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus prevotii*,

Propionibacterium acnes, *Propionibacterium avidium*, *Propionibacterium granulosum*, *Veillonella parvula*, *Wolinella recta*, *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*, *Enterococcus faecium* và Staphylococci đề kháng với methicillin đã được ghi nhận cũng đề kháng với meropenem.

Dược động học

Khi truyền tĩnh mạch một liều đơn Meropenem ở người tình nguyện khỏe mạnh trong vòng 30 phút, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương vào khoảng 11 mcg/ml đối với liều 250 mg, 23 mcg/ml đối với liều 500 mg và 49 mcg/ml đối với liều 1 g.

Tuy nhiên, không có mối tương quan tuyệt đối về dược động học giữa Cmax và AUC với liều dùng. Hơn nữa, sự giảm độ thanh thải trong huyết tương từ 287 xuống 205 ml/phút khi sử dụng liều từ 250 mg đến 2 g đã được ghi nhận.

Khi tiêm tĩnh mạch một lượng lớn Meropenem trong 5 phút ở người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương vào khoảng 52 mcg/ml khi sử dụng liều 500 mg và 112 mcg/ml khi sử dụng liều 1 g.

Truyền tĩnh mạch 1 g trong vòng 2 phút, 3 phút và 5 phút được so sánh trong một thử nghiệm bắt chéo ba chiều (three-way crossover trial). Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương tương ứng lần lượt với thời gian truyền này là 110, 91 và 94 microgram/ml.

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 500 mg 6 giờ, nồng độ meropenem trong huyết tương giảm còn ≤ 1 mcg/ml.

Khi sử dụng nhiều liều cách khoảng mỗi 8 giờ cho người có chức năng thận bình thường, không có sự tích lũy meropenem.

Ở người có chức năng thận bình thường, thời gian bán thải của meropenem khoảng 1 giờ.

Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của meropenem khoảng 2%.

Khoảng 70% liều meropenem sử dụng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không đổi trong 12 giờ, sau đó chỉ có một lượng rất nhỏ được bài tiết thêm vào nước tiểu. Nồng độ meropenem trong nước tiểu > 10 mcg/ml duy trì đến 5 giờ sau khi sử dụng liều 500 mg. Không có sự tích tụ meropenem trong nước tiểu hay huyết tương được ghi nhận với phác đồ liều 500 mg mỗi 8 giờ hay 1 g mỗi 6 giờ ở người tình nguyện khỏe mạnh có chức năng thận bình thường.

Chất chuyển hóa duy nhất của meropenem không có hoạt tính kháng khuẩn. Meropenem xâm nhập tốt vào hầu hết các mô và dịch của cơ thể kể cả dịch não tủy ở bệnh nhân viêm màng não nhiễm khuẩn, đạt đến nồng độ cao hơn nồng độ cần thiết để ức chế hầu hết vi khuẩn.

Các nghiên cứu trên trẻ em chứng tỏ dược động học của Meropenem ở trẻ em tương tự ở người lớn. Thời gian bán thải của meropenem vào khoảng 1,5-2,3 giờ ở trẻ em dưới 2 tuổi và dược động học tuyến tính với liều dùng trong khoảng 10-40 mg/kg.

Các nghiên cứu về dược động học ở bệnh nhân suy thận cho thấy độ thanh thải của meropenem trong huyết tương tương quan với độ thanh thải creatinine. Cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Các nghiên cứu về dược động học ở người cao tuổi cho thấy độ thanh thải của meropenem trong huyết tương giảm tương ứng với sự giảm độ thanh thải creatinine theo tuổi.

Các nghiên cứu về dược động học ở bệnh nhân suy gan cho thấy bệnh gan không ảnh hưởng đến dược động học của meropenem.

An toàn tiền lâm sàng

Nghiên cứu ở động vật cho thấy meropenem được dung nạp tốt qua thận. Nghiên cứu ở động vật, meropenem chỉ cho thấy khả năng gây độc thận khi dùng liều cao (500 mg/kg). Ảnh hưởng trên hệ thần kinh trung ương như co giật ở chuột và nôn ở chó, chỉ thấy khi dùng liều cao (> 2000 mg/kg). Đối với liều tiêm tĩnh mạch, liều gây chết 50% ở loài gặm nhấm là cao hơn 2000 mg/kg. Khi nghiên cứu lặp lại liều (đến 6 tháng) chỉ ghi nhận các tác động nhỏ như giảm nhẹ các thông số hồng cầu và tăng trọng lượng gan ở chó dùng liều 500 mg/kg.

Không có bằng chứng về khả năng gây đột biến trên 5 thử nghiệm và không có bằng chứng về độc tính sinh sản và gây quái thai khi nghiên cứu liều cao nhất có thể cho chuột và khỉ. Liều không gây tác động đến sự giảm nhẹ trọng lượng chuột thể hệ F1 là 120 mg/kg.

Có sự tăng tỉ lệ sảy thai khi dùng liều 500 mg/kg trong nghiên cứu sơ bộ ở khỉ. Chưa có bằng chứng về việc tăng nhạy cảm với meropenem ở động vật còn non so với con đã trưởng thành.

Thuốc sử dụng đường tĩnh mạch được dung nạp tốt trong nghiên cứu ở động vật. Chất chuyển hóa duy nhất của meropenem có độc tính tương tự trong các nghiên cứu trên động vật.

Đặc tính dược học

Tương kỵ

PIZULEN tương thích với dịch truyền tham khảo ở mục **Thận trọng đặc biệt trong bảo quản**.

Không nên trộn hoặc thêm vào các thuốc khác.

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất, ngày hết hạn được ghi trên bao bì gốc và trên lọ thuốc. Không dùng thuốc này sau ngày hết hạn.

Thận trọng đặc biệt trong bảo quản

Không bảo quản trên 30°C. Dùng dịch vừa pha xong nên được dùng ngay, tuy nhiên dung dịch PIZULEN có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) hoặc trong tủ lạnh (4°C). Thời gian ổn định của dung dịch PIZULEN cho trong bảng sau:

Dung môi để pha dung dịch	Thời gian ổn định	
	25°C	4°C
Nước pha tiêm	2 giờ	12 giờ
Dung dịch (1 đến 20 mg/ml) Pha với:		
Natri chloride 0,9%	4 giờ	24 giờ
Glucose 5%	1 giờ	4 giờ
Glucose 5% và natri chloride 0,225%	2 giờ	4 giờ

Glucose 5% và natri chloride 0,9%	1 giờ	4 giờ
Glucose 5% và kali chloride 0,15%	1 giờ	6 giờ
Mannitol 2,5% tiêm truyền tĩnh mạch	2 giờ	16 giờ
Mannitol 10% tiêm truyền tĩnh mạch	1 giờ	8 giờ
Normosol-M trong Glucose 5% tiêm truyền tĩnh mạch	1 giờ	8 giờ
Glucose 10%	1 giờ	2 giờ
Glucose 5% và natri bicarbonate 0,02% tiêm truyền tĩnh mạch	1 giờ	6 giờ

Quy cách đóng gói

Thuốc được đựng trong lọ thủy tinh, nút cao su và hàn kín bằng nắp nhôm.
Hộp 1 hoặc 10 lọ.

Hướng dẫn sử dụng và xử lý thuốc

Tham khảo mục “**Liều lượng và cách dùng**”. Nên áp dụng kỹ thuật vô trùng chuẩn trong khi pha loãng. Lắc dung dịch liên tục trước khi dùng. Tất cả lọ thuốc chỉ được dùng 1 lần.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

*Thông báo cho bác sỹ về các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc
Để xa tâm tay trẻ em!*

Nhà sản xuất và Chủ sở hữu giấy phép lưu hành

DEMO S.A. pharmaceutical industry

21st km National Road Athens-Lamia, 14568 Krioneri, Hy Lạp

PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

A.
INDUSTRY
HENS-LAMIA
EECE
0210.8161587
tenet.gr