

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 06/10/2015

Rx

IMANMJ 500 mg
Imipenem 500 mg & Cilastatin 500 mg for Injection USP

For Intravenous use only

Each vial contains:
Imipenem monohydrate eq. to Imipenem (anhydrous) 500 mg
Cilastatin Sodium eq. to Cilastatin 500 mg
(as Sterile mixed powder of Imipenem monohydrate, Cilastatin sodium, and Sodium bicarbonate as buffering agent)

Dosage & Administration:
As directed by the physician.

Store in a dry place, below 30°C.
Protect from light.
Keep out of reach of children.

Mfg. Lic. No.: KD-295
Batch No.: #####
Mfg. Date: dd/mm/yyyy
Exp. Date: dd/mm/yyyy

Manufactured by:
M.J. BIOPHARM PVT. LTD.
Plot No. L-7, MIDC Industrial Area,
Taloja, Navi Mumbai, Dist. Raigad,
Maharashtra, India.

M.J. BIOPHARM PVT. LTD.
Plot No. L/7, MIDC Industrial Area, Dist.
Raigad, Navi Mumbai 410208, INDIA.

Mfg. Lic. No.: KD-295
Visa No. (Số BK): VN-####
Batch No. (Số lô SX): #####
Mfg. Dt. (Ngày SX): dd/mm/yyyy
Exp. Dt. (Hạn dùng): dd/mm/yyyy

Rx Prescription Drug.

IMANMJ 500 mg
Imipenem 500 mg & Cilastatin 500 mg for Injection USP

**FOR INTRAVENOUS
USE ONLY**

1 vial

Composition:
Each vial contains:
Imipenem monohydrate
eq. to Imipenem (anhydrous) 500 mg
Cilastatin sodium
eq. to Cilastatin 500 mg
(as Sterile mixed powder of Imipenem monohydrate, Cilastatin sodium, and Sodium bicarbonate as buffering agent)

Dosage & Administration:
As directed by the physician.

**Indication, Contraindication, Precaution,
Side-effect and other informations:**
Please see the enclosed leaflet

Storage: Store in a dry place, below 30°C.
Protect from light.

Specification: USP 35

**Keep out of reach of children.
Carefully read the packing insert
before use**

Manufactured by:
M.J. BIOPHARM PVT. LTD.
Plot No. L-7, MIDC Industrial Area,
Taloja, Navi Mumbai, Dist. Raigad,
Maharashtra, India.

Rx Thuốc bán theo đơn.

IMANMJ 500 mg
*Bột pha tiêm
Imipenem 500 mg
+ Cilastatin 500 mg*

TIÊM TRUYỀN TĨNH MẠCH

Hộp chứa 1 lọ

Thành phần:
Mỗi lọ bột pha tiêm có chứa:
Imipenem monohydrat
tương đương Imipenem (khan) 500 mg
Cilastatin natri
tương đương Cilastatin 500 mg
(Dạng hỗn hợp bột vô khuẩn trộn sẵn
imipenem monohydrat, cilastatin natri và
tá dược đệm natri bicarbonat)

Liều lượng và cách dùng:
Theo chỉ dẫn của thầy thuốc.
Cách pha dung dịch tiêm truyền, bảo quản
và độ ổn định của dung dịch sau khi pha:
Xin xem hướng dẫn trong hộp.

**Chỉ định, chống chỉ định, khuyến cáo,
tác dụng ngoại ý, và các thông tin khác:**
Xin xem hướng dẫn sử dụng trong hộp.

Bảo quản: Bảo quản nơi khô ráo,
dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn: USP 35

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

DNNK:
Địa chỉ:

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:
M.J. BIOPHARM PVT. LTD.
Plot No. L-7, MIDC Industrial Area,
Taloja, Navi Mumbai, Dist. Raigad,
Maharashtra, India.

M.J. BIOPHARM PVT., LTD
Plot No. L/7, MIDC Industrial Area, Dist.
Raigad, Navi Mumbai 410208, INDIA.

R_x – Thuốc bán theo đơn

IMANMJ 500 mg

Bột pha tiêm Imipenem 500mg + Cilastatin 500mg

CẢNH BÁO:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Xin thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn trong quá trình sử dụng.

Để thuốc xa tầm với trẻ em.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.

M.J. BIOPHARM PVT., LTD

Plot No. L/7, MIDC Industrial Area, Dist.

Raigad, Near Mumbai-410208, INDIA.

THÀNH PHẦN:

Mỗi lọ bột pha tiêm IMANMJ 500 mg có chứa:

Hoạt chất: Imipenem monohydrat tương đương imipenem (khan) 500 mg

Cilastatin natri tương đương cilastatin 500 mg

Tá dược: Natri bicarbonat.

(Dưới dạng hỗn hợp bột vô khuẩn trộn sẵn của imipenem monohydrat, cilastatin natri và natri bicarbonat. Hàm lượng của natri bicarbonat là 20 mg cho mỗi lọ.)

ĐƯỢC LỰC HỌC :

Imipenem là một kháng sinh có phổ rất rộng thuộc nhóm beta-lactam. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn nhanh do tương tác với một số protein liên kết với penicilin (PBP) trên màng ngoài của vi khuẩn. Qua đó, ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn theo cơ chế giống như các kháng sinh beta-lactam khác. Về lâm sàng, imipenem được chứng minh có tác dụng chống những vi khuẩn quan trọng nhất bao gồm phần lớn các vi khuẩn Gram dương, Gram âm, ưa khí và kỵ khí. Imipenem cũng bền vững với các beta-lactamase của vi khuẩn. Imipenem được sử dụng phối hợp với cilastatin natri, là một chất ức chế enzym đặc hiệu, có tác dụng ức chế sự chuyển hóa của Imipenem ở thận, làm tăng đáng kể nồng độ Imipenem nguyên dạng trong đường tiết niệu. Cilastatin không có tác dụng kháng khuẩn đối với beta-lactamase.

Imipenem có tác dụng rất tốt in vitro chống vi khuẩn Gram dương ưa khí bao gồm đa số các chủng *Staphylococcus*, *Streptococcus* và một số *Enterococcus*. Ngoại lệ là *Enterococcus faecium* thường kháng thuốc và một số lượng ngày càng tăng chủng *Staphylococcus aureus* kháng methicilin và *Staphylococcus coagulase* âm tính.

Imipenem cũng có tác dụng rất tốt in vitro chống *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii* và *Enterobacter spp.* Thuốc có phần kém mạnh hơn đối với *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus* dương tính với indol và *Providencia stuartii*. Đa số các chủng *Pseudomonas aeruginosa* đều nhạy cảm. Tuy nhiên, sự phát triển tính kháng thuốc của một số chủng *Pseudomonas aeruginosa* đã được mô tả trong quá trình điều trị với imipenem - cilastatin. Nhiều chủng *Ps. cepacia* và hầu hết các chủng *Xanthomonas maltophilia* đều kháng.

Đa số các vi khuẩn kỵ khí đều bị ức chế bởi imipenem, bao gồm *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Clotridium spp.* Tuy nhiên, *C. difficile* chỉ nhạy cảm vừa phải. Các vi khuẩn nhạy cảm in vitro khác bao gồm *Campylobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, kể cả các chủng tiết penicilinase, *Yersinia enterocolitica*, *Nocardia asteroides* và *Legionella spp.* *Chlamydia trachomatis* kháng với imipenem.

Đặc tính tốt của imipenem khiến cho thuốc này có thể sử dụng đối với những nhiễm khuẩn rất nặng, đặc biệt khi chưa rõ loại vi khuẩn nào, hoặc trong những trường hợp nghi nhiễm cả vi khuẩn kỵ khí lẫn ưa khí. Đó thường là những nhiễm khuẩn sau mổ, có nguồn gốc từ đường dạ dày - ruột, hoặc từ đường sinh dục nữ. Một ứng dụng khác của imipenem là những nhiễm khuẩn nặng mắc phải ở bệnh viện ở những người bệnh suy yếu. Chấn thương nặng với nhiều tổn thương kèm theo nhiễm khuẩn cũng là trường hợp có thể sử dụng imipenem. Nhiễm khuẩn ở chân của người bệnh đái tháo đường do nhiều loại vi khuẩn hỗn hợp cũng thường được điều trị tốt. Cũng có thể dùng để điều trị nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh. Không khuyến khích dùng phối hợp imipenem + cilastatin với những kháng sinh khác.

Imipenem + cilastatin có hiệu lực tốt do đó có nguy cơ cao bị lạm dụng và dùng quá mức. Vì vậy, chỉ nên dùng thuốc này trong những trường hợp rất nặng. Đây là một kháng sinh hàng thứ ba cho những trường hợp cấp cứu nặng, khi các thuốc khác không có hiệu quả.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Imipenem + cilastatin không hấp thụ sau khi uống, mà cần phải tiêm tĩnh mạch. Khi tiêm truyền tĩnh mạch 500 mg imipenem trong 30 phút cho người trẻ và người trung niên, đạt đỉnh nồng độ huyết thanh 30 - 40 mg/lít. Nồng độ này đủ để điều trị phần lớn những nhiễm khuẩn. Imipenem và cilastatin thải trừ qua lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Thời gian bán thải khoảng 1 giờ, nhưng kéo dài trong trường hợp suy giảm chức năng thận: 3 giờ đối với imipenem, và 12 giờ đối với cilastatin ở người bệnh vô niệu. Do đó cần phải điều chỉnh liều lượng tùy theo chức năng thận. Những người cao tuổi (trên 70 tuổi) thường bị giảm chức năng thận, do đó nên dùng liều bằng 50% liều bình thường.

Imipenem + cilastatin khuếch tán tốt vào trong nhiều mô của cơ thể, vào trong nước bọt, đờm, mô màng phổi, dịch khớp, dịch não tủy và mô xương. Vì đạt nồng độ tốt trong dịch não tủy và vì có tác dụng tốt chống cả liên cầu khuẩn beta nhóm B và *Listeria* nên imipenem cũng có tác dụng tốt đối với viêm màng não và nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh.

CHỈ ĐỊNH:

Imipenem + cilastatin không phải là một thuốc lựa chọn đầu tiên mà chỉ dành cho những nhiễm khuẩn nặng. Imipenem + cilastatin có hiệu quả trên nhiều loại nhiễm khuẩn, bao gồm:

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu;
- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới;
- Nhiễm khuẩn trong ổ bụng và phụ khoa;
- Nhiễm khuẩn da, mô mềm, xương và khớp.

Thuốc đặc biệt có ích trong điều trị những nhiễm khuẩn hỗn hợp mắc trong bệnh viện.

Điều trị nhiễm khuẩn do nhiều loại vi khuẩn hỗn hợp mà những thuốc khác có phổ hẹp hơn hoặc bị chống chỉ định do có tiềm năng độc tính.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Thuốc dùng tiêm truyền tĩnh mạch. Dùng theo hướng dẫn của bác sĩ điều trị.

Liều thông thường:

Liều của imipenem + cilastatin tùy thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn, mức độ nhạy cảm của tác nhân gây bệnh, chức năng thận. Liều khuyến cáo của thuốc kết hợp imipenem + cilastatin trình bày theo lượng imipenem phải dùng, một lượng tương đương cilastatin cũng sẽ dùng kèm.

Người lớn và trẻ có trọng lượng ≥ 40 kg

Nhiễm khuẩn từ nhẹ đến vừa: 250 - 500 mg, cứ 6 - 8 giờ một lần (1 - 4 g mỗi ngày).

Nhiễm khuẩn nặng với những vi khuẩn chỉ nhạy cảm mức độ vừa: 1 g cứ 6 - 8 giờ một lần. Liều tối đa hàng ngày 4 g hoặc 50 mg/kg thể trọng.

Tiêm truyền liều 250 - 500 mg trong 20 - 30 phút; tiêm truyền liều 1 g trong 40 - 60 phút.

Trẻ em (dưới 12 tuổi)

Độ an toàn và hiệu lực của imipenem không được xác định đối với trẻ em, nhưng imipenem tiêm tĩnh mạch đã được sử dụng có hiệu quả, với liều: 12 - 25 mg/kg (imipenem), 6 giờ một lần.

Trường hợp bệnh nhân suy thận, giảm liều như sau:

Độ thanh thải creatinin 30 - 70 ml/phút, dùng 75% liều thông thường; độ thanh thải creatinin 20 - 30 ml/phút, dùng 50% liều thông thường; độ thanh thải creatinin 20 ml/phút, dùng 25% liều thông thường.

Dùng một liều bổ sung sau khi thẩm tách máu.

Cách dùng:

Imipenem + cilastatin được đệm bằng natri bicarbonate để tạo ra dung dịch có pH trong khoảng 6,5 - 8,5. Sự thay đổi của pH không đáng kể khi dung dịch được chuẩn bị và dùng như hướng dẫn.

Imipenem + cilastatin để tiêm tĩnh mạch không được dùng để tiêm truyền trực tiếp. Phải pha loãng thuốc chứa trong lọ với 100 ml dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9%; nồng độ cuối cùng không được quá 5 mg/ml. Phải lắc lọ cho tới lúc tạo thành dung dịch trong suốt. Sự thay đổi màu từ không màu sang màu vàng, không ảnh hưởng tới hiệu quả của thuốc.

Tiêm truyền trong 30 - 60 phút; cần theo dõi xem có bị co giật không.
Nếu có buồn nôn và/hoặc nôn trong khi dùng thuốc, giảm tốc độ truyền.

Độ ổn định và bảo quản dung dịch sau khi pha:

Dung dịch tiêm truyền sau khi pha với nước muối đẳng trương có thể ổn định trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng (20 – 30°C) và trong 24 giờ khi bảo quản lạnh (2 – 8°C).

Tương kỵ:

Imipenem + cilastatin ổn định nhất ở dung dịch có pH 6,5 - 7,5. Imipenem mất hoạt tính ở pH acid hoặc kiềm. Không trộn lẫn imipenem + cilastatin vào những kháng sinh khác. Tuy nhiên, thuốc có thể dùng đồng thời, nhưng tại các vị trí tiêm khác nhau, như các aminoglycosid.
Không dùng thuốc tiêm dextrose để pha loãng vì độ ổn định thấp.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mẫn cảm với imipenem, cilastatin hay các thành phần khác của thuốc.

KHUYẾN CÁO VÀ THẬN TRỌNG

Kết quả xét nghiệm và nghiên cứu lâm sàng cho thấy có xảy ra phản ứng dị ứng chéo giữa imipenem + cilastatin và các kháng sinh beta-lactam khác như penicillin, cephalosporin.

Các phản ứng nặng (bao gồm cả sốc phản vệ) đã được báo cáo ở hầu hết các kháng sinh beta-lactam. Vì vậy, trước khi điều trị với imipenem + cilastatin cần kiểm tra kỹ tiền sử phản ứng quá mẫn trước đó với các kháng sinh nhóm beta-lactam. Khi có phản ứng dị ứng xảy ra cần ngừng sử dụng thuốc và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp.

Điều trị với các kháng sinh phổ rộng, bao gồm imipenem + cilastatin, làm thay đổi vi khuẩn chí bình thường trong đại tràng và có thể cho phép sự phát triển quá mức của *Clostridium*. Các nghiên cứu cho thấy rằng độc tố được sản xuất bởi *Clostridium difficile* là nguyên nhân chính của tiêu chảy trầm trọng do kháng sinh bao gồm viêm đại tràng màng giả nhưng không loại trừ khả năng do nguyên nhân khác.

Những tác dụng không mong muốn về thần kinh trung ương như giật rung cơ, trạng thái lú lẫn hoặc cơn co giật đã xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch imipenem + cilastatin. Những tác dụng phụ này thường gặp hơn ở những người bệnh có rối loạn thần kinh trung ương đồng thời với suy giảm chức năng thận.

Cũng như đối với các kháng sinh khác, việc sử dụng kéo dài imipenem + cilastatin có thể dẫn tới sự phát triển quá mức các vi sinh vật không nhạy cảm.

Độ an toàn và hiệu lực ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.

Những người cao tuổi thường cần liều thấp hơn, vì chức năng thận bị giảm do tuổi tác.

Imipenem + cilastatin tiêm tĩnh mạch chỉ được khuyến cáo khi cân nhắc lợi ích điều trị vượt hẳn nguy cơ co giật tiềm ẩn.

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

Do imipenem + cilastatin có thể gây tác dụng không mong muốn về thần kinh trung ương như giật rung cơ, trạng thái lú lẫn hoặc cơn co giật, động kinh do vậy cần thận trọng khi sử dụng cho người phải vận hành máy móc, lái xe.

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

Thời kỳ mang thai: Imipenem qua nhau thai. Không có những công trình nghiên cứu đầy đủ về imipenem + cilastatin ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ mang thai khi lợi ích thu được hơn hẳn so với nguy cơ xảy ra đối với người mẹ và thai.

Thời kỳ cho con bú: Vì imipenem bài tiết trong sữa mẹ, cần dùng thận trọng imipenem + cilastatin đối với phụ nữ cho con bú.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Các kháng sinh beta-lactam và probenecid có thể làm tăng độc tính của imipenem + cilastatin.

Khi dùng phối hợp với probenecid, sẽ làm tăng gấp đôi nồng độ của cilastatin và kéo dài thời gian bán thải, không ảnh hưởng đến hiệu lực tái hấp thu ở đường tiết niệu của cilastatin, tăng nhẹ nồng độ trong huyết tương và thời gian bán thải của imipenem, giảm 60% mức độ tái hấp thu của imipenem ở đường tiết niệu so với liều dùng.

Phối hợp với các carbapenem sẽ làm giảm nồng độ của acid valproic dẫn đến làm giảm hiệu lực kiểm soát cơn động kinh. Vì vậy, cần giám sát chặt chẽ nồng độ acid valproic trong huyết thanh khi dùng cùng imipenem.

Hiện tượng co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời ganciclovir và Imipenem + cilastatin. Chỉ phối hợp các thuốc này khi lợi ích cao hơn nguy cơ. Ngoài ra, các tiền chất valganciclovir có thể gây ra cơn co giật khi dùng phối hợp với imipenem + cilastatin. Imipenem + cilastatin có thể gây ra phản ứng dương tính trong xét nghiệm Coombs.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

ADR thường gặp nhất là buồn nôn và nôn. Co giật có thể xảy ra, đặc biệt khi dùng liều cao cho người bệnh có thương tổn ở hệ thần kinh trung ương và người suy thận. Người bệnh dị ứng với những kháng sinh beta-lactam khác có thể có phản ứng mẫn cảm khi dùng imipenem.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Cục bộ: Viêm tĩnh mạch.

Ít gặp, 1/100 >ADR >1/1000

Tim mạch: Hạ huyết áp, đánh trống ngực.

Thần kinh trung ương: Cơn động kinh.

Dạ: Ban đỏ.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (gồm cả mất bạch cầu hạt), tăng bạch cầu ái toan, thiếu máu, thử nghiệm Coombs (+), giảm tiểu cầu, tăng thời gian prothrombin.

Gan: Tăng AST, ALT, phosphatase kiềm, và bilirubin.

Cục bộ: Đau ở chỗ tiêm.

Thận: Tăng urê và creatinin huyết, xét nghiệm nước tiểu không bình thường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần giảm liều đối với người bệnh suy thận và người cao tuổi.

Dùng thận trọng đối với người bệnh có tiền sử co giật hoặc mẫn cảm với các thuốc beta-lactam.

Khi xảy ra ADR về thần kinh trung ương trong khi điều trị, cần phải ngừng dùng imipenem + cilastatin. Cần tiếp tục liệu pháp chống co giật cho người bệnh bị co giật.

Nếu dùng đơn độc imipenem, kháng thuốc thường xảy ra khi điều trị các nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa*; tuy nhiên, không xảy ra sự kháng chéo với các loại kháng sinh khác (ví dụ, aminoglycosid, cephalosporin). Nên riêng đối với *P. aeruginosa* có thể dự phòng kháng thuốc bằng cách dùng phối hợp với một thuốc kháng sinh aminoglycosid.

QUÁ LIỀU:

Triệu chứng quá liều gồm tăng nhạy cảm thần kinh - cơ, cơn co giật.

Trong trường hợp quá liều, ngừng dùng imipenem + cilastatin, điều trị triệu chứng, và áp dụng những biện pháp hỗ trợ cần thiết.

Có thể áp dụng thẩm tách máu để loại trừ thuốc ra khỏi máu.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP 35

BẢO QUẢN:

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

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date). Xin xem trên nhãn bao bì

Đồ ổn định và bảo quản dung dịch sau khi pha:

Dung dịch tiêm truyền sau khi pha với nước muối đẳng trương có thể ổn định trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng (20 – 30°C) và trong 24 giờ khi bảo quản lạnh (2 – 8°C).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI VÀ DẠNG BẢO CHẾ:

Hộp chứa 1 lọ bột pha tiêm.

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

M.J. BIOPHARM PVT. LTD.

Plot No. L-7, M.I.D.C. Industrial Area, Talaja, Navi Mumbai, Dist. Raigad, Maharashtra, India.

Ngày xem xét lại tờ hướng dẫn sử dụng: 11/12/2014



TUO, CUC TRUONG
P. TRUONG PHONG
Nguyễn Huy Hùng

M.J. BIOPHARM PVT., LTD
Plot No. L/7, MIDC Industrial Area, Dist.
Raigad, Navi Mumbai 410258, INDIA.

T., LTD
Area, Dist.
08, INDIA