

**BỘ Y TẾ**  
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
**Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

## **GIẤY TIẾP NHẬN HỒ SƠ THÔNG TIN THUỐC**

**Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế**

Đã tiếp nhận hồ sơ đăng ký thông tin thuốc số: **AINF-1161994-0021**

Của: **VPĐD Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd**

Địa chỉ: **39 Lê Duẩn, Q.1, TP. HCM**

Điện thoại: **08 39155800**

Đăng ký thông tin thuốc: **Tienam**

Hình thức thông tin thuốc: **Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế**

Số giấy tiếp nhận: **0298/17/QLD-TT**

Ngày nhận đủ hồ sơ hợp lệ: **14/9/2017**

*Hà Nội, ngày 22 tháng 9 năm 2017*

**KT. CỤC TRƯỞNG  
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



**Nguyễn Tất Đạt**



Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

Truyền tĩnh mạch

(imipenem/cilastatin sodium)

**TIENAM**<sup>®</sup>

KHÁNG SINH PHỔ RỘNG



**ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DO  
CÁC VI KHUẨN NHẠY CẢM :**

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng  
Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới  
Nhiễm khuẩn phụ khoa  
Nhiễm khuẩn máu  
Nhiễm khuẩn đường niệu dục  
Nhiễm khuẩn khớp và xương  
Nhiễm khuẩn da và mô mềm  
Viêm nội tâm mạc



Số phiếu tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của  
Cục Quản lý dược - Bộ Y tế 0050/13/OLD-TT. ngày

Bản quyền © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., công ty con của Merck & Co., Inc.,  
Whitehouse Station, NJ, USA. All Rights Reserved.

Trang 1

14/01/17

My





Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

**LIỀU DÙNG TIENAM CHO BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN CÓ CHỨC NĂNG THẬN BÌNH THƯỜNG VÀ TRỌNG LƯỢNG CƠ THỂ  $\geq 70\text{KG}$ <sup>1</sup>**

| Mức độ nhiễm khuẩn                                                                                          | Liều (mg imipenem) | Khoảng cách liều dùng | Tổng liều hàng ngày |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|
| Nhẹ                                                                                                         | 250 mg             | 6 giờ                 | 1 g                 |
| Vừa                                                                                                         | 500 mg             | 8 giờ                 | 1.5 g               |
|                                                                                                             | 1000 mg            | 12 giờ                | 2 g                 |
| Nặng - Vi khuẩn nhạy cảm hoàn toàn                                                                          | 500 mg             | 6 giờ                 | 2 g                 |
| Nặng và /hoặc đe dọa tính mạng do các vi khuẩn kém nhạy cảm (chủ yếu là do các chủng <i>P. aeruginosa</i> ) | 1000 mg            | 8 giờ                 | 3 g                 |
|                                                                                                             | 1000 mg            | 6 giờ                 | 4 g                 |

LƯU Ý: Tổng liều TIENAM trong ngày được cân nhắc dựa trên:

- \* Loại nhiễm khuẩn hoặc mức độ nặng của nhiễm khuẩn.
- \* Mức độ nhạy cảm của vi khuẩn.
- \* Chức năng thận.
- \* Trọng lượng cơ thể.
- + Bệnh nhân có độ thanh thải creatinine  $\leq 5\text{ml/phút}/1.73\text{ m}^2$  không nên dùng TIENAM trừ khi được thăm phân máu trong vòng 48 giờ.
- + Do hoạt tính kháng khuẩn của TIENAM cao, nên tổng liều/ngày của TIENAM được khuyến cáo không vượt quá 50mg/kg/ngày hoặc 4g/ngày, tùy theo liều nào thấp hơn.
- + Cần giảm liều cho bệnh nhân có trọng lượng  $<70\text{kg}$ .

**LIỀU DÙNG TIENAM CHO TRẺ EM VÀ TRẺ SƠ SINH<sup>1</sup>**

| Cân nặng           | Liều dùng                 |                                            |                 |                       |
|--------------------|---------------------------|--------------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| $\geq 40\text{kg}$ | Như người lớn             |                                            |                 |                       |
| $<40\text{kg}$     | Liều dùng theo tháng tuổi |                                            |                 |                       |
|                    | $\geq 3$ tháng            | $<3$ tháng (cân nặng $\geq 1500\text{g}$ ) |                 |                       |
|                    | 15-25mg/kg/liều mỗi 6g*   | 1 tuần tuổi                                | 1-4 tuần tuổi   | 4 tuần - 3 tháng tuổi |
|                    |                           | 25mg/kg mỗi 12g*                           | 25mg/kg mỗi 8h* | 25mg/kg mỗi 6h*       |

\*: Liều khuyến cáo cho các trường hợp nhiễm khuẩn ngoài thần kinh trung ương

- + Không dùng TIENAM cho các bệnh nhi có thể trọng dưới 30 kg lại có suy chức năng thận.
- + TIENAM không được khuyến nghị trong điều trị viêm màng não. Nếu nghi ngờ viêm màng não, nên sử dụng kháng sinh thích hợp.
- + TIENAM có thể dùng ở trẻ em bị nhiễm nặng nếu không có nghi ngờ viêm màng não

*Ng*

JAN  
ĐẠI  
I TH  
HỒ C  
y



Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

LIỀU DÙNG TIENAM CHO BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN SUY THẬN VÀ/ HOẶC TRỌNG LƯỢNG CƠ THỂ < 70KG<sup>1</sup>

| NẾU TỔNG LIỀU HÀNG NGÀY LÀ: |                                                             |               |               |                                                             |               |               |                                                             |               |                |                                                             |               |                |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------------------------------------------------|---------------|----------------|-------------------------------------------------------------|---------------|----------------|
| VÀ                          | 1.0 g/ngày                                                  |               |               | 1.5 g/ngày                                                  |               |               | 2 g/ngày                                                    |               |                | 3 g/ngày                                                    |               |                |
| TRỌNG LƯỢNG CƠ THỂ          | và thanh thải creatinine (mL /phút/1.73m <sup>2</sup> ) là: |               |               | và thanh thải creatinine (mL /phút/1.73m <sup>2</sup> ) là: |               |               | và thanh thải creatinine (mL /phút/1.73m <sup>2</sup> ) là: |               |                | và thanh thải creatinine (mL /phút/1.73m <sup>2</sup> ) là: |               |                |
| là:                         | ≥ 71                                                        | 41-70         | 21-40         | 6-20                                                        | ≥ 71          | 41-70         | 21-40                                                       | 6-20          | ≥ 71           | 41-70                                                       | 21-40         | 6-20           |
| ≥ 70                        | 250 mg mỗi 6g                                               | 250 mg mỗi 8g | 250 mg mỗi 6g | 250 mg mỗi 8g                                               | 500 mg mỗi 6g | 500 mg mỗi 8g | 250 mg mỗi 6g                                               | 250 mg mỗi 8g | 1000 mg mỗi 8g | 500 mg mỗi 6g                                               | 500 mg mỗi 8g | 1000 mg mỗi 6g |
| 60                          | 250 mg mỗi 8g                                               | 125 mg mỗi 6g | 125 mg mỗi 8g | 125 mg mỗi 6g                                               | 250 mg mỗi 6g | 250 mg mỗi 8g | 250 mg mỗi 6g                                               | 250 mg mỗi 8g | 750 mg mỗi 8g  | 500 mg mỗi 6g                                               | 500 mg mỗi 8g | 1000 mg mỗi 6g |
| 50                          | 125 mg mỗi 6g                                               | 125 mg mỗi 8g | 125 mg mỗi 6g | 125 mg mỗi 8g                                               | 250 mg mỗi 6g | 250 mg mỗi 8g | 250 mg mỗi 6g                                               | 250 mg mỗi 8g | 500 mg mỗi 8g  | 250 mg mỗi 6g                                               | 250 mg mỗi 8g | 750 mg mỗi 6g  |
| 40                          | 125 mg mỗi 8g                                               | 125 mg mỗi 6g | 125 mg mỗi 8g | 125 mg mỗi 6g                                               | 250 mg mỗi 6g | 250 mg mỗi 8g | 250 mg mỗi 6g                                               | 250 mg mỗi 8g | 500 mg mỗi 8g  | 250 mg mỗi 6g                                               | 250 mg mỗi 8g | 500 mg mỗi 6g  |
| 30                          | 125 mg mỗi 8g                                               | 125 mg mỗi 6g | 125 mg mỗi 8g | 125 mg mỗi 6g                                               | 250 mg mỗi 6g | 250 mg mỗi 8g | 250 mg mỗi 6g                                               | 250 mg mỗi 8g | 500 mg mỗi 8g  | 250 mg mỗi 6g                                               | 250 mg mỗi 8g | 500 mg mỗi 6g  |

- + Bệnh nhân có độ thanh thải creatinine  $\leq 5\text{mL/phút/1,73 m}^2$  đang được thẩm phân máu nên được dùng liều khuyến cáo cho bệnh nhân có thanh thải creatinine từ 6-20mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> (xin tham khảo liều cho bệnh nhân có suy chức năng thận và/hoặc trọng lượng cơ thể <70kg).
- + Cá Imipenem và Cilastatin được loại khỏi máu trong quá trình thẩm phân máu, bệnh nhân nên được dùng TIENAM sau khi thẩm phân máu và cứ mỗi 12 giờ sau khi hoàn tất thẩm phân máu.
- + Bệnh nhân có thẩm phân máu, đặc biệt có tiền sử bệnh thần kinh trung ương nên được theo dõi cẩn thận khi dùng TIENAM.
- + Bệnh nhân thẩm phân máu chỉ nên dùng TIENAM khi đánh giá lợi ích vượt trội hơn nguy cơ co giật tiềm ẩn.

*Handwritten signature*



Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

imipenem/cilastatin sodium  
**TIENAM**

#### THÔNG TIN SẢN PHẨM

**TIENAM®**

(Imipenem và cilastatin sodium)

#### THÀNH PHẦN

500mg imipenem và 500mg cilastatin.

#### CHỈ ĐỊNH

Chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy với thuốc trong các trường hợp sau: Nhiễm khuẩn trong ổ bụng. Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới. Nhiễm khuẩn phụ khoa. Nhiễm khuẩn máu. Nhiễm khuẩn đường niệu dục. Nhiễm khuẩn khớp và xương. Nhiễm khuẩn da và mô mềm. Viêm nội tâm mạc.

#### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Tổng liều hàng ngày và đường dùng của TIENAM được dựa trên tình chất hoặc mức độ nặng của nhiễm khuẩn và được chia thành các liều bằng nhau dựa trên việc đánh giá mức độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh, chức năng thận và thể trọng. **DÙNG ĐỂ TIÊM TRUYỀN TĨNH MẠCH:** Phần lớn các nhiễm khuẩn đáp ứng với liều 1-2g mỗi ngày, chia làm 3-4 lần. Để điều trị nhiễm khuẩn vừa, có thể dùng liều 1g x 2 lần mỗi ngày. Với các nhiễm khuẩn do vi khuẩn ít nhạy cảm hơn, liều TIENAM tiêm tĩnh mạch mỗi ngày có thể được tăng lên tới đa 4g/ngày hoặc 50mg/kg/ngày, tùy theo liều nào thấp hơn. Mỗi liều 500mg TIENAM tiêm tĩnh mạch phải được truyền tĩnh mạch trong 20-30 phút. Mỗi liều >500mg phải được truyền trong 40-60 phút. Ở những người bệnh bị buồn nôn khi truyền, thì tốc độ truyền có thể chậm hơn. **Tổng liều tối đa trong ngày không nên vượt quá 50mg/kg/ngày hoặc 4g/ngày, tùy theo liều nào thấp hơn.** Tuy nhiên, người bệnh bị xơ hóa nang với chức năng thận bình thường, đã được điều trị với TIENAM với liều 90mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần, nhưng không quá 4g/ngày. Cần giảm liều TIENAM cho người bệnh có độ thanh lọc creatinin 70mL/ phút/ 1.73 m<sup>2</sup> hoặc thể trọng <70kg. Nên dùng liều 125 mg hay 250 mg cho mỗi 12 giờ cho các người bệnh có độ thanh lọc creatinin từ 6-20 mL/ phút/ 1.73 m<sup>2</sup> đối với hầu hết các tác nhân gây bệnh. Khi dùng liều 500 mg cho mỗi 12 giờ có thể làm tăng nguy cơ gây co giật cho những người bệnh này. (Chi tiết chính liều, xin đọc thông tin chi tiết sản phẩm). Không được cho người bệnh có nồng độ thanh lọc creatinin 5mL/ phút/ 1.73 m<sup>2</sup> dùng TIENAM tiêm tĩnh mạch, trừ khi sẽ tiến hành thẩm phân máu trong vòng 48 giờ. Chưa có đủ dữ liệu để khuyến cáo dùng TIENAM tiêm tĩnh mạch cho người bệnh thận phân màng bụng.

#### LIỀU LƯỢNG Ở TRẺ EM

(a) TRẺ EM cân nặng > 40kg nên dùng liều của người lớn (b) TRẺ EM VÀ TRẺ SƠ SINH cân nặng <40kg: **Đối với bệnh nhi từ 3 tháng tuổi trở lên**, liều khuyến cáo cho các trường hợp nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương là 15-25 mg/kg/liều cho mỗi khoảng cách 6 giờ một lần. **Đối với bệnh nhi dưới 3 tháng tuổi (thể trọng > 1500 g)**, liều khuyến cáo cho các trường hợp nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương như sau: <1 tuần tuổi: 25 mg/kg cho mỗi 12 giờ; 1-4 tuần tuổi: 25 mg/kg cho mỗi 8 giờ; 4 tuần-3 tháng tuổi: 25 mg/kg cho mỗi 6 giờ. Các liều từ 500mg trở xuống nên được truyền tĩnh mạch từ 15 đến 30 phút. Liều trẻ 500mg nên được truyền tĩnh mạch từ 40 đến 60 phút. Không dùng TIENAM cho bệnh nhi có thể trọng dưới 60 kg lại có suy chức năng thận vì chưa có đủ dữ liệu lâm sàng cho các trường hợp này. TIENAM không được khuyến nghị trong điều trị viêm màng não.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm.

#### THẬN TRỌNG

Có một số bằng chứng trên lâm sàng và trong phòng thí nghiệm về di ứng chéo một phần giữa TIENAM và các kháng sinh khác thuộc nhóm beta-lactam khác, penicillin và cephalosporin. Trước khi điều trị bằng TIENAM, nên tìm hiểu kỹ về các tiền sử phản ứng qua mẫn cảm trước đó với các kháng sinh nhóm beta-lactam. Nếu phản ứng dị ứng với TIENAM xảy ra, phải ngừng thuốc và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Các trường hợp báo cáo trong y văn cho thấy việc sử dụng các carbapenems bao gồm imipenem cho người bệnh đang dùng acid valproic hoặc divalproex sodium đã làm giảm nồng độ acid valproic. Không khuyến cáo sử dụng imipenem cùng lúc với acid valproic/divalproex sodium. Nếu cần sử dụng TIENAM, nên xem xét bổ sung thuốc chống co giật/động kinh khác.

Viêm đại tràng có màng giả đã được ghi nhận với hầu hết các kháng sinh và mức độ có thể từ nhẹ tới đe dọa tính mạng. Do đó, kháng sinh phải được sử dụng cẩn thận ở người bệnh có tiền sử bệnh lý ống tiêu hóa, đặc biệt là viêm đại tràng. Phải nghĩ tới chẩn đoán viêm đại tràng có màng giả ở người bệnh bị tiêu chảy khi dùng kháng sinh. Dù nhiều công trình nghiên cứu cho thấy một độc tố sản xuất bởi *Clostridium difficile* là nguyên nhân đầu tiên gây viêm đại tràng do dùng kháng sinh, nhưng các nguyên nhân khác cũng phải nghĩ tới. **KHI MANG THAI:** việc sử dụng TIENAM ở người mang thai chưa được nghiên cứu đầy đủ và kỹ lưỡng, do đó chỉ nên dùng TIENAM trong thai kỳ, nếu lợi ích cho mẹ vượt hơn nguy cơ cho

*MZ*

PHÒNG  
NG  
N  
PH  
INH  
H



#### Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

**BẢO THÌ CHO CON BÚ:** imipenem đã được tìm thấy trong sữa mẹ. Nếu việc sử dụng TIENAM thật sự cần thiết cho mẹ, thì mẹ nên ngưng cho con bú. **VỚI TRẺ EM:** không dùng TIENAM cho trẻ bị nhiễm khuẩn thần kinh trung ương vì nguy cơ co giật. Không dùng TIENAM cho những bệnh nhi <30 kg bị rối loạn chức năng thận (creatinine huyết thanh >2mg/dL) vì chưa có dữ liệu lâm sàng cho đối tượng này. **HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG:** cũng như với các kháng sinh beta-lactam khác, các tác dụng ngoại ý trên hệ thần kinh trung ương như chứng co cơ, trạng thái lú lẫn, co giật đã được ghi nhận, nhất là khi vượt quá liều khuyến cáo dựa trên chức năng thận và thể trọng. Các tác dụng này thường được ghi nhận nhiều nhất ở người bệnh có bệnh ở hệ thần kinh trung ương (ví dụ: tổn thương não hoặc tiền sử động kinh) và/hoặc chức năng thận đã tổn thương khiến thuốc có thể tích lũy lại. Do đó, nên theo sát phác đồ liều lượng khuyến cáo, nhất là ở những đối tượng kể trên (xin đọc phần Liều lượng và cách dùng). Nên tiếp tục dùng thuốc chống co giật ở các người bệnh bị bệnh động kinh. Nếu xảy ra run cục bộ, co cơ và co giật, người bệnh phải được khám thần kinh và điều trị co giật ngay nếu chưa được điều trị từ trước. Nếu các triệu chứng của hệ thần kinh trung ương vẫn tiếp tục, phải giảm liều hoặc ngưng TIENAM. Người bệnh có độ thanh lọc creatinin 5mL/phút/1.73m<sup>2</sup> không nên dùng TIENAM, trừ khi sẽ được thăm phân máu. TIENAM chỉ được khuyến cáo sử dụng khi cân nhắc lợi ích điều trị vượt hơn hẳn nguy cơ co giật tiềm ẩn.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

Động kinh toàn thể đã được ghi nhận ở người bệnh dùng đồng thời ganciclovir và TIENAM. Không được phối hợp những thuốc này với nhau trừ khi lợi ích vượt hơn hẳn nguy cơ.

Các trường hợp báo cáo trong y văn cho thấy việc sử dụng các carbapenem bao gồm imipenem cho bệnh nhân đang dùng acid valproic. Nồng độ acid valproic có thể giảm dưới mức điều trị do kết quả tương tác thuốc này, do đó làm tăng nguy cơ bộc phát cơn co giật/động kinh. Mặc dù chưa rõ cơ chế tương tác thuốc này, dữ liệu từ các nghiên cứu in vitro và nghiên cứu trên động vật gợi ý các carbapenem có lẽ ức chế quá trình thủy phân chất chuyển hóa glucoronide của acid valproic, do đó làm giảm nồng độ acid valproic trong huyết thanh.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Y

TIENAM thường được dung nạp tốt. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, Các tác dụng ngoại ý hiếm khi đòi hỏi phải ngưng thuốc và thường nhẹ và thoáng qua, hiếm gặp các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng. **PHẢN ỨNG TÀI CHỖ:** hồng ban, đau và chại tại chỗ, viêm tắc tĩnh mạch. **PHẢN ỨNG DI ỨNG/DA LIỆU:** nổi ban, ngứa, mẩn đỏ, hồng ban đa dạng, hội chứng Steven Johnson, phù mạch, nhiễm độc biểu bì hoại tử (hiếm), viêm da bong vảy (hiếm), nhiễm nấm Candida, sốt bao gồm sốt do thuốc và các phản ứng phản vệ. **PHẢN ỨNG TIÊU HOÁ:** buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đổi màu men răng và/hoặc lưỡi. **HUYẾT HỌC:** đã gặp tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, kể cả mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu, giảm hemoglobin, thiếu máu bất sản tủy và kéo dài thời gian prothrombin. **CHỨC NĂNG GAN:** tăng transaminase huyết thanh, bilirubin và/hoặc phosphatase kiềm huyết thanh, suy gan (hiếm gặp), viêm gan (hiếm gặp) và viêm gan bùng phát (rất hiếm). **CHỨC NĂNG THẬN:** thiếu niệu/ vô niệu, suy gan (hiếm gặp), suy thận cấp (hiếm). **HỆ THẦN KINH/ TÂM THẦN:** cũng như với các kháng sinh beta-lactam khác, những tác dụng ngoại ý trên hệ thần kinh trung ương như co cơ, rối loạn tâm lý, kể cả ảo giác, trạng thái lú lẫn hoặc co giật toàn thân đã được ghi nhận với dạng bào chế để tiêm tĩnh mạch. **VỚI NGƯỜI BỊ BỆNH GIẢM BẠCH CẦU:** khi điều trị với TIENAM, buồn nôn và/hoặc nôn có liên quan đến thuốc thường gặp ở người bệnh bị giảm bạch cầu hơn là ở người bệnh không bị giảm bạch cầu.

#### QUẢ LIỀU

Hiện chưa có thông tin cho điều trị đặc hiệu các trường hợp sử dụng TIENAM quá liều. Imipenem-cilastatin natri có thể thăm phân được. Tuy nhiên, lợi ích của thủ thuật này trong trường hợp quá liều vẫn chưa rõ ràng.

#### DẠNG TRÌNH BÀY

TIENAM IV 500/500 dạng truyền tĩnh mạch, mỗi lọ chứa 500mg imipenem (tương đương dạng khan) và 500mg cilastatin dạng tương đương, được cung cấp dưới dạng bột vô trùng trong lọ có dung tích 25 mL. Mỗi hộp chứa 50 lọ.

**BẢO QUẢN:** Bảo quản bột khô dưới 25 °C.

#### ĐỌC KỸ THÔNG TIN CHI TIẾT SẢN PHẨM TRƯỚC KHI KÊ TOA

##### Tài liệu tham khảo

1. Thông tin chi tiết sản phẩm

Sản xuất bởi Merck Sharp & Dohme Corp., 2778 South East Side Highway, Elkton, VA 22827, USA (Hoa Kỳ)

Đồng gởi bởi: Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret, Route de Marsat, Riom, F-63963 Clermont-Ferrand, Cedex 9, France (Pháp)

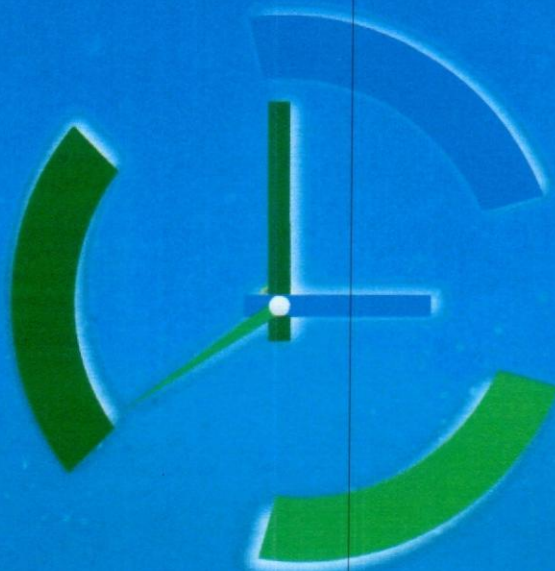
**DNNK:** Công ty Cổ phần Dược liệu TW 2, 24 - Nguyễn Thị Nghĩa, Q.1, TPHCM

*Handwritten signature*





Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế



## ANTIBIOTIC

Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd.,  
Flat/RM 1401A&B 14/F & 27/F, Lee Garden Two  
28 Yun Ping Road, Causway Bay, Hong Kong.

### VPĐD MERCK SHARP & DOHME (ASIA) LTD.,

TP. HỒ CHÍ MINH  
Lầu 16 Tòa nhà M Plaza Saigon  
39 Lê Duẩn, Quận 1  
ĐT: 84-28-39155800/ Fax: 84-28-38278101  
Code: xxxxxxxxxx

HÀ NỘI  
Tầng 14, Keangnam Hà Nội, Tòa Nhà Landmark  
Lô E6, khu đô thị mới Cầu Giấy, phường Mễ Trì  
quận Nam Từ Liêm  
ĐT: 84-24-37824360/Fax: 84-24-38378415

Số đăng ký: VN-20190-16  
LPC code: MK0787-VNM-2015-010982  
S-IPC-MK0787-IV-IM-102014

Trang 6

*Handwritten signature*