

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВЕКСАПІМ
(VEHAPIME)

Склад:

діюча речовина: сефепіме;

1 флакон містить цефепіму гідрохлориду еквівалентно 1 г цефепіму;

допоміжна речовина: аргінін.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

-лактамні антибіотики. Цефепім. Код АТС J01D E01.

Клінічні характеристики.**Показання.***Дорослі.*

Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

- дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;
- шкіри та підшкірної клітковини;
- інтраабдомінальні інфекції, в тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів;
- гінекологічні інфекції;
- септицемія.

Емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою.

Профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

Діти.

- Пневмонія;
- інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит;
- інфекції шкіри та підшкірної клітковини;
- септицемія;
- емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою;
- бактеріальний менінгіт.

Противоказання.

Підвищена чутливість до цефепіму або L-аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового класу, пеніцилінів або інших -лактамних антибіотиків.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на переносимість.

Звичайне дозування для дорослих становить 1 г, що вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалом у 12 годин. Звичайна тривалість лікування – 7 - 10 днів; тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування.

Однак дозування і шлях уведення варіюють залежно від чутливості мікроорганізмів-збудників, ступеня тяжкості інфекції, а також функціонального стану нирок хворого. Рекомендації стосовно дозування препарату Вексапім для дорослих наведені в таблиці.

Інфекції сечових шляхів легкої та середньої тяжкості	500 мг - 1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	кожні 12 годин
Інші інфекції легкої та середньої тяжкості	1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	кожні 12 годин
Тяжкі інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні 12 годин
Дуже тяжкі та загрозові для життя інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні 8 годин

Для профілактики розвитку інфекцій при проведенні хірургічних втручань. За 60 хв до початку хірургічної операції дорослим вводиться 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хв. По закінченні вводиться додатково 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчини метронідазолу не слід вводити одночасно з препаратом Вексапін. Систему для інфузії перед введенням метронідазолу слід промити. Під час тривалих (понад 12 годин) хірургічних операцій через 12 годин після першої дози рекомендується повторне введення рівної дози препарату Вексапін з наступним введенням метронідазолу.

Порушення функції нирок. У хворих із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) доза препарату Вексапін необхідно відкоригувати.

Рекомендовані дози цефепіму для дорослих

Кліренс креатиніну (мл/хв.)	Рекомендовані дози			
> 50	Звичайне дозування адекватне тяжкості інфекції (див. попередню таблицю), коригування дози не потрібно			
	2 г кожні 8 годин	2 г кожні 12 годин	1 г кожні 12 годин	500 мг кожні 12 годин
30 – 49	Коригування дози відповідно кліренсу креатиніну			
	2 г кожні 12 годин	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
11 – 29	2 г кожні 24 годин	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
≤10	1 г кожні 24 годин	500 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години
Гемо діаліз	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години

Якщо відома тільки концентрація креатиніну в сироватці крові, тоді кліренс креатиніну можна визначати за наведеною нижче формулою:

Чоловіки:

$$\text{маса тіла (кг)} \quad (140 \quad \text{вік})$$

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв.)} = \frac{\text{-----}}{72 \quad \text{креатинін сироватки (мг/дл)}};$$

Жінки:

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв.)} = \text{вищенаведене значення} \quad 0,85.$$

При гемодіалізі за 3 години виділяється з організму приблизно 68 % від дози препарату. Після завершення кожного сеансу діалізу необхідно вводити повторну дозу, що дорівнює початковій дозі. При безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі препарат можна застосовувати у початкових нормальних рекомендованих дозах 500 мг, 1 або 2 г залежно від тяжкості інфекції з інтервалом між дозами 48 годин.

Дітям віком 1 - 2 місяці препарат призначають тільки за життєвими показаннями. Стан дітей з масою тіла до 40 кг, які отримують лікування Вексапімом, потрібно постійно контролюватися.

Дітям при порушеній функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями.

Розрахунок показників кліренсу креатиніну у дітей:

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = \frac{0,55 \text{ зріст (см)}}{\text{сироватковий креатинін (мг/дл)}}$$

або

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = \frac{0,52 \text{ зріст (см)}}{\text{сироватковий креатинін (мг/дл)}} - 3,6$$

Дітям віком від 1 до 2 місяців. Вексапім призначають тільки за життєвими показаннями 30 мг/кг маси тіла кожні 12 або 8 годин, залежно від тяжкості інфекції.

Діти від 2 місяців. Максимальна доза для дітей не повинна перевищувати рекомендовану дозу для дорослих. Звичайна рекомендована доза для дітей з масою тіла до 40 кг, у разі ускладнених або неускладнених інфекцій сечових шляхів (включаючи пієлонефрит), неускладнених інфекціях шкіри, пневмонії, а також у разі емпіричного лікування фебрильної нейтропенії становить 50 мг/кг кожні 12 годин (хворим на фебрильну нейтропенію та бактеріальний менінгіт кожні 8 годин). Звичайна тривалість лікування становить 7 - 10 днів, тяжкі інфекції можуть вимагати більш тривалого лікування. Дітям з масою тіла 40 кг і більше Вексапім призначають, як дорослим.

Введення препарату. Вексапім можна вводити внутрішньовенно або за допомогою глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у велику м'язову масу (наприклад, у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза – *gluteus maximus*).

Внутрішньовенне введення. Внутрішньовенний шлях введення кращий для хворих із тяжкими або загрозливими для життя інфекціями.

При внутрішньовенному способі введення Вексапім розчиняють у стерильній воді для ін'єкцій, у 5 % розчині глюкози для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду, як зазначено в наведеній нижче таблиці. Вводять внутрішньовенно повільно протягом 3 - 5 хв або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Вексапім можна розчинити в стерильній воді для ін'єкцій, 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % розчині глюкози для ін'єкцій, бактеріостатичній воді для ін'єкцій з парабеном або бензиловим спиртом, 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду в концентраціях, що вказані нижче в таблиці.

При застосуванні лідокаїну як розчинника слід перед введенням зробити шкірну пробу на його переносимість.

	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм отриманого розчину (мл)	Приблизна концентрація цефепіму (мг/мл)
Внутрішньовенне введення: 1 г/флакон	10	11,4	90
Внутрішньом'язове введення: 1 г/флакон	3	4,4	230

Як і інші лікарські засоби, що застосовуються парентерально, приготовлені розчини препарату перед введенням необхідно перевіряти на відсутність механічних включень.

Для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників) і визначення чутливості до цефепіму слід зробити відповідні мікробіологічні дослідження. Однак Вексапім може застосовуватися у формі монотерапії ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника, тому що має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У хворих із ризиком змішаної аеробно/анаеробної (включаючи *Bacteroides fragilis*) інфекції до ідентифікації збудника можна

розпочинати лікування препаратом Вексапім у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Тобічні реакції.

З частотою від 0,1 % до 1 %:

гіперчутливість: свербіж, кропив'янка;

з боку травного тракту: нудота, блювання, кандидоз ротової порожнини, діарея, коліт (у тому числі псевдомембранозний);

з боку центральної нервової системи: головний біль;

інші: гарячка, вагініт, еритема.

З частотою від 0,05 % до 0,1 %: біль у животі, запор, вазодилатація, розлади дихання, запаморочення, парестезія, генітальний свербіж, гарячка та кандидоз.

З частотою менше 0,05 % спостерігалися анафілаксія та епілептоформні напади.

Локальні реакції у місці введення препарату: *при внутрішньовенному* – флебіт та запалення;

при внутрішньом'язовому – біль, запалення.

Післямаркетингові дослідження:

– енцефалопатії (втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома), епілептоформні напади, міоклонія, ниркова недостатність;

– анафілаксія, в тому числі анафілактичний шок, транзиторна лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз та тромбоцитопенія.

Лабораторні показники: збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспарататамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубіну, анемія, еозинофілія, збільшення протромбінового часу або парціального тромбластинового часу (ПТТ) і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу. Тимчасове збільшення азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки і транзиторна тромбоцитопенія відзначалися в менше ніж 0,5 % хворих. Також відзначалися транзиторна лейкопенія і нейтропенія.

Тередозування.

Симптоми: у випадках значного перевищення рекомендованих доз, особливо у хворих з порушеною функцією нирок посилюються прояви побічної дії. Симптоми передозування включають енцефалопатію, що супроводжується галюцинаціями, порушенням свідомості, ступором, комою, міоклонією, епілептоформні напади, нейром'язова збудливість.

Лікування. Слід припинити введення препарату, провести симптоматичну терапію. Застосування гемодіалізу прискорює видалення цефепіму з організму; перитонеальний діаліз малоефективний. Тяжкі алергійні реакції негайного типу потребують застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Адекватних і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося, тому Вексапім у період вагітності можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Цефепім потрапляє у грудне молоко в дуже невеликій кількості, тому під час лікування Вексапімом годування груддю слід припинити.

Діти.

Застосовують дітям віком старше 1 місяця.

Особливості застосування.

У пацієнтів з високим ризиком тяжких інфекцій (наприклад, у пацієнтів, які мали в анамнезі трансплантацію кісткового мозку при зниженій його активності, що відбувається на тлі злоякісної гемолітичної патології з тяжкою прогресуючою нейтропенією) монотерапія може бути недостатньою, тому показана комплексна антимікробна терапія.

Необхідно точно визначити, чи відзначалися раніше у хворого реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорини, пеніциліни або інші -лактамі антибіотики. Антибіотики варто призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські препарати. При появі алергічної реакції застосування препарату варто припинити. Тяжкі реакції гіперчутливості негайного типу можуть вимагати застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

При застосуванні практично всіх антибіотиків широкого спектра дії повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту. Тому важливо враховувати можливість розвитку цієї патології у випадку виникнення діареї під час лікування препаратом Вексапім. Легкі форми коліту можуть минати після прийому препарату; помірні або тяжкі стани можуть потребувати спеціального лікування.

Як і у випадку з іншими антибіотиками, застосування препарату Вексапім може призводити до колонізації нечутливою мікрофлорою. При розвитку суперінфекцій під час лікування необхідно вжити відповідні заходи.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Не вивчалася.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосовуючи високі дози аміноглікозидів одночасно з препаратом Вексапім, слід уважно стежити за функцією нирок через потенційну нефротоксичність та ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків. Нефротоксичність відзначалася після одночасного застосування інших цефалоспоринів з діуретиками, такими як фуросемід.

Вексапім концентрацією від 1 до 40 мг/мл сумісний з такими парентеральними розчинами: 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій; 5 і 10 % розчини глюкози для ін'єкцій; розчин 6М натрію лактату для ін'єкцій, розчин 5 % глюкози і 0,9 % натрію хлориду для ін'єкцій; розчин Рінгера з лактатом і 5 % розчином глюкози для ін'єкцій.

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії з іншими препаратами, розчини препарату Вексапім (як і більшості інших -лактамічних антибіотиків) не вводять одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі призначення препарату Вексапім із зазначеними препаратами вводять кожен антибіотик окремо.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Цефепім пригнічує синтез ферментів стінки бактеріальної клітини і має широкий спектр дії щодо різних грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефепім високостійкий до гідролізу більшістю -лактамаз, має малу спорідненість у відношенні -лактамаз, що кодується хромосомними генами, і швидко проникає у грамнегативні бактеріальні клітини.

Цефепім активний щодо таких мікроорганізмів:

грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* (включаючи їх штами, що продукують -лактамазу); інші штами стафілококів, включаючи *S. hominis*, *S. saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококи групи А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококи групи В); *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами з середньою стійкістю до пеніциліну МПК від 0,1 до 1 мкг/мл); інші -гемолітичні стрептококи (групи С, G, F), *S. bovis* (група D), стрептококи групи *Viridans*. (Більшість штамів ентерококів, наприклад: *Enterococcus faecalis*, і стафілококи, резистентні до метициліну, резистентні до більшості цефалоспоринових антибіотиків, включаючи цефепім);

грамнегативні аероби: *Pseudomonas spp.*, включаючи *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*; *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, включаючи *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*; *Enterobacter spp.*, включаючи *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*; *Proteus spp.*, включаючи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*; *Acinetobacter calcoaceticus* (subsp. *anitratus*, *lwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga spp.*; *Citrobacter spp.*, включаючи *C. diversus*, *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *H. influenzae* (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); *H. parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella spp.*; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включаючи штами, що продукують -лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують -лактамазу);

N. meningitidis; *Pantoea agglomerans* (відомий як *Enterobacter agglomerans*); *Providencia* spp. (включаючи *P. rettgeri*, *P. stuartii*); *Salmonella* spp.; *Serratia* (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella* spp.; *Yersinia enterocolitica*.

(Цефепім неактивний щодо багатьох штамів *Xanthomonas maltophilia* і *Pseudomonas maltophilia*); **анаероби:** *Bacteroides* spp., включаючи *B. melaninogenicus* та інші мікроорганізми ротової порожнини, що належать до *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Veillonella* spp.

(Цефепім неактивний щодо *Bacteroides fragilis* і *Clostridium difficile*).

Фармакокінетика. Середні концентрації цефепіму у плазмі крові у дорослих здорових чоловіків через різний час після одноразового внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення наведені у таблиці.

Концентрації цефепіму в плазмі (мкг/мл) при внутрішньовенному (в/в) та внутрішньом'язовому (в/м) введенні

Доза цефепіму	0,5 години	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 годин
500 мг в/в	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 г в/в	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 мг в/м	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 г в/м	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

У сечі, жовчі, перитонеальній рідині, слизовому секреті бронхів, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі також досягаються терапевтичні концентрації цефепіму.

У середньому період напіввиведення цефепіму з організму становить близько 2 годин. У здорових людей, які одержували дози до 2 г внутрішньовенно з інтервалом 8 годин протягом 9 днів, не спостерігалася кумуляція препарату в організмі.

Цефепім метаболізується в N-метилпіролідін, який швидко перетворюється в оксид N-метилпіролідину. Середній загальний кліренс становить 120 мл/хв. Цефепім виділяється майже виключно за рахунок ниркових механізмів регуляції головним чином шляхом гломерулярної фільтрації (середній нирковий кліренс – 110 мл/хв). У сечі проявляється приблизно 85 % уведеної дози у вигляді незмінного цефепіму, 1 % N-метилпіролідину, близько 6,8 % оксид N-метилпіролідину та близько 2,5 % епімера цефепіму. Зв'язування цефепіму з білками плазми становить менше 19 % і не залежить від концентрації препарату в сироватці крові.

У хворих віком старше 65 років з нормальною функцією нирок не потрібне коригування дози препарату Вексапім, незважаючи на меншу величину ниркового кліренсу в порівнянні з молодими хворими.

Дослідження, проведені на хворих з різним ступенем ниркової недостатності, продемонстрували збільшення періоду напіввиведення з організму. У середньому період напіввиведення у хворих із тяжкими порушеннями функції нирок, які потребують лікування шляхом діалізу, становить 13 годин при гемодіалізі і 19 годин при перитонеальному діалізі.

Фармакокінетика цефепіму у хворих із порушеною функцією печінки або муковісцидозом не змінена. Коригування дози для таких хворих не потрібне.

Доза препарату 50 мг/кг маси тіла при внутрішньовенному введенні протягом від 5 до 20 хв кожні 8 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білий, трохи жовтуватий порошок.

Несумісність.

Не змішувати в одній ємності з іншими лікарськими засобами. Застосовувати розчинники, перелічені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в щільно закритій упаковці, не допускаючи потрапляння прямого сонячного світла, при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Скляний флакон 15 мл тип III з сірою пробкою з бутильованої гуми, герметично закритий за допомогою алюмінієвого ущільнення. По 1 флакону в картонній коробці з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

«Векста Лабораторієз», Індія.

Місцезнаходження.

Плот № А2/4003, ГІДЦ Естейт, Анклешвар-393002, Гуджерат, Індія.