

COMPOSITION: 1 powder vial contains: Active substances: Cefepime hydrochloride monohydrate 2378 mg equivalent to 2 g Cefepime. Excipient: L-Arginine. Solvent ampoule: contains 10 ml water for injections. Indications, contra-indications, dosage and administration, side-effects: Please see package insert. STORAGE: do not store above 30°C. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light. The reconstituted solution is stable for 24 hours in a refrigerator (2°C - 8°C) or for 12 hours below 25°C. READ THE PACKAGE LEAFLET BEFORE USE. KEEP OUT OF REACH AND SIGHT OF CHILDREN. FOR HOSPITAL USE. Reg. No: Manufacturer & MA Holder: DEMO S.A. Pharmaceutical Industry 21st Km Nat. Road Athens-Lamia 145 68 Kironeri, 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: _____	VERAPIME[®] Cefepime Hydrochloride Monohydrate 1 vial 2g Cefepime + 1 ampoule 10ml solvent IV Rx Prescription Drug VERAPIME[®] Cefepime Hydrochloride Monohydrate equivalent to 2g Cefepime Sterile Powder & Solvent for Solution for Injection  DEMO S.A. Pharmaceutical Industry	THÀNH PHẦN: 1 lọ thuốc bột chứa: Hoạt chất: Cefepime hydrochloride monohydrate 2378 mg tương đương với 2 g Cefepime. Tá dược: L-Arginine. Ống dung môi chứa 10 ml nước cất pha tiêm. 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. BẢO QUẢN: dưới 30°C. Trong bao bì gốc để tránh ánh sáng. Dung dịch pha loãng ổn định trong 24 giờ trong tủ lạnh (2°C - 8°C) hoặc 12 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C. ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. 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 Kironeri, 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: _____
---	---	---



VERAPIME 2g	
Cover of box	
Color:	☒ PANTONE Red 032 C
	☒ COOL GRAY 11 CVC
	☐
Size: 45 x 45 x 90 mm	
Software: Illustrator	
BIVID_DEMO/ 05-11-2012	Contract Nr.:

1 lọ 2g Cefepime + 1 ống 10ml dung môi

T.M.

Rx Thuốc bán theo đơn

VERAPIME®

Cefepime Hydrochloride
Monohydrate

tương đương với

2g

Cefepime

Thuốc bột vô khuẩn
và dung môi pha tiêm

 **DEMO S.A.**
Pharmaceutical Industry



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

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 18 / 01 / 2003

150/80-Đ

DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st KM NATIONAL ROAD ATHENS-LAMIA
145 68 ATHENS-GREECE
TEL.: +30 210 8161802 - FAX: +30 210 8161507
e-mail: demophar@otenet.gr

VERAPIME 2g	
Label in vial	
Color:	☒ PANTONE Red 032 C
	☒ COOL GRAY 11 CVC
	☐
Size: 66 x 26 mm	
Software: Illustrator	
BIVID_DEMO/ 30-01-2012	Contract Nr.:

100%

Rx VERAPIME[®] 2g
Cefepime Hydrochloride Monohydrate T.M.

Mỗi lọ chứa Cefepime hydrochloride monohydrate tương đương với 2 g Cefepime. Tá dược: L-Arginine.
 Each vial contains Cefepime Hydrochloride Monohydrate equivalent to 2 g Cefepime. Excipients: L-Arginine.

HD / Exp. Date: _____

SDK / Reg. No: _____

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
 21st Km National Road Athens-Lamia 145 68 Krioneri, Greece / Hy Lạp • Tel: +30 210 8161802 • Fax: +30 210 8161587

Rx VERAPIME[®] 2g
Cefepime Hydrochloride Monohydrate T.M.

Mỗi lọ chứa Cefepime hydrochloride monohydrate tương đương với 2 g Cefepime. Tá dược: L-Arginine.
 Each vial contains Cefepime Hydrochloride Monohydrate equivalent to 2 g Cefepime. Excipients: L-Arginine.

HD / Exp. Date: _____

SDK / Reg. No: _____

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
 21st Km National Road Athens-Lamia 145 68 Krioneri, Greece / Hy Lạp • Tel: +30 210 8161802 • Fax: +30 210 8161587



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

✓

VERAPIME 2g	
Water for injection 10 ml	
Color:	☒ PREFLEX BLUE
	☒ COOL GRAY 11 CVC
	☐
Size: 45 x 12 mm	
Software: Illustrator	
BIVID_DEMO/ 14-12-2011	Contract Nr.:

100%



NƯỚC PHA TIÊM

Water for injections

Dung môi vô khuẩn, không có chỉ nhiệt tố. Bảo quản dưới 30°C.
Sterile, endotoxin free solvent. Store below 30°C.

Nhà sản xuất / Manufacturer: T.M./T.B. 10 ml

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry - Greece / Hy Lạp

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 sĩ

VERAPIME

CEFEPIME HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE

Thuốc bột 1 g/lọ và ống dung môi 3 ml nước cất pha tiêm

Hoặc 2 g/lọ và ống dung môi 10 ml nước cất pha tiêm

TÊN THUỐC

Thuốc bột VERAPIME:

Hoạt chất: Cefepime hydrochloride monohydrate

Lọ 1 g và ống dung môi 3 ml nước cất pha tiêm hoặc lọ 2 g và ống dung môi 10 ml nước cất pha tiêm

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

	VERAPIME 1 g/lọ	VERAPIME 2 g/lọ
Cefepime hydrochloride monohydrate	1189 mg	2378 mg
Tương đương Cefepime	1000 mg	2000 mg

Tá dược: L-Arginine

Ống dung môi: và ống dung môi 3 ml (lọ 1 g) hoặc 10 ml (lọ 2 g) nước cất pha tiêm

DẠNG BÀO CHẾ

Thuốc bột và dung môi để pha tiêm



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

CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Chỉ định điều trị

Ở người lớn, VERAPIME được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi vi sinh vật nhạy cảm với Cefepime và đặc biệt để điều trị nhiễm trùng máu, viêm phổi nặng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu nặng và nhiễm trùng đường mật.

VERAPIME cũng được chỉ định để điều trị theo kinh nghiệm sốt do giảm bạch cầu.

Trong trường hợp nhiễm khuẩn ổ bụng và toàn thân, khi nghi ngờ nhiễm thêm vi khuẩn kỵ khí, nên điều trị kết hợp với một nitroimidazole hoặc Clindamycin.

VERAPIME cũng được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn nói trên ở trẻ em bao gồm viêm màng não do vi khuẩn.

VERAPIME cũng được chỉ định để dự phòng tiền phẫu thuật ở người lớn, những người sắp mổ ruột già hoặc trực tràng.

Do hoạt phổ rộng kháng cả vi khuẩn gram dương và gram âm, VERAPIME có thể được dùng đơn độc trước khi xác định được vi khuẩn gây bệnh. Ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm khuẩn cả hai loại vi

khuẩn hiếu khí và kỵ khí, đặc biệt nếu nhiễm vi khuẩn không nhạy cảm với Cefepime (xem hoạt tính kháng khuẩn), điều trị ban đầu đồng thời với một thuốc kháng vi khuẩn kỵ khí được đề nghị trước khi xác định được các khuẩn gây bệnh. Khi các kết quả này đã được xác định, việc dùng kết hợp VERAPIME và các thuốc chống nhiễm khuẩn khác có thể cần thiết hoặc không cần thiết, phụ thuộc vào mức độ nhạy cảm.

Liều lượng và cách dùng

VERAPIME truyền tĩnh mạch (trong 30 phút) (1 g, 2g). VERAPIME cũng được dùng bằng cách tiêm bắp sâu (1 g). Người lớn: phác đồ liều dùng đề nghị khi dùng đơn độc (đường tĩnh mạch hoặc đường tiêm bắp) được tóm tắt ở bảng 1.

Dự phòng tiền phẫu thuật ở người lớn: liều đề nghị để phòng ngừa nhiễm khuẩn ở các bệnh nhân phải mổ ruột già hoặc trực tràng như sau: tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 2 g (truyền 30 phút, xem mục **hướng dẫn sử dụng và xử lý**), trước khi mổ 60 phút. Tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 500 mg Metronidazole ngay sau khi kết thúc truyền VERAPIME. Liều metronidazole phải được chuẩn bị và dùng theo hướng dẫn sử dụng bắt buộc của thuốc phải kê đơn ở mục hướng dẫn sử dụng của thuốc. Do sự tương kỵ giữa Cefepime và metronidazole, không nên trộn lẫn hai chất này trong cùng một bao bì (xem mục **tương kỵ**). Sau khi dùng Cefepime nên rửa bộ truyền dịch bằng chất lỏng tương thích trước khi truyền metronidazole. Nếu ca mổ kéo dài hơn 12 giờ sau khi dùng liều dự phòng VERAPIME đầu tiên, phải dùng liều thứ 2 của VERAPIME, sau đó truyền metronidazole, 12 giờ sau liều dự phòng thứ nhất.

Bảng 1: Liều khuyến nghị

Loại nhiễm khuẩn	Liều và đường dùng	Tần số liều
<i>Viêm bể thận không biến chứng</i>	1g đường tĩnh mạch hoặc đường tiêm bắp	Hai lần mỗi ngày
<i>Nhiễm khuẩn bệnh viện nặng như nhiễm trùng huyết/ trực khuẩn huyết, viêm phổi, nhiễm trùng đường niệu biến chứng và nhiễm trùng đường mật</i>	2g đường tĩnh mạch	Hai lần mỗi ngày
<i>Nhiễm khuẩn bệnh viện nặng do Pseudomonas</i>	2g đường tĩnh mạch	Ba lần mỗi ngày
<i>Các đợt sốt ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính*</i>	2g đường tĩnh mạch	Ba lần mỗi ngày

* Cefepime sử dụng thành công khi dùng đơn độc hoặc phối hợp với một aminoglycoside hay một glycopeptide

Trẻ em (từ 2 tháng tuổi đến 12 tuổi, có chức năng thận bình thường):

Liều đề nghị thông thường: viêm phổi, nhiễm khuẩn đường niệu: ở bệnh nhân hơn 2 tháng tuổi và trọng lượng cơ thể ≤ 40 kg: 50 mg/kg mỗi 12 giờ trong 10 ngày. Với nhiễm khuẩn nặng hơn, có thể sử dụng phác đồ liều mỗi 8 giờ. Nhiễm trùng huyết, viêm màng não do vi khuẩn và điều trị theo kinh nghiệm đối với bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính: ở bệnh nhân hơn 2 tháng tuổi và trọng lượng cơ thể ≤ 40 kg: 50 mg/kg mỗi 8 giờ trong 7-10 ngày. Có rất ít kinh nghiệm dùng VERAPIME ở những bệnh nhân trẻ em dưới 2 tháng tuổi. Ở bệnh nhân trẻ em có trọng lượng cơ thể > 40 kg nên dùng liều đề

ngiht cho người lớn (xem bảng liều dùng ở người lớn). Với bệnh nhân hơn 12 tuổi, có trọng lượng ≤ 40 kg, nên dùng liều đề nghị cho trẻ với cân nặng ≤ 40 kg. Liều dùng của bệnh nhân trẻ em không được vượt quá liều tối đa cho người lớn (2 g mỗi 8 giờ). Có ít kinh nghiệm về tiêm bắp VERAPIME ở bệnh nhân trẻ em.

Người lớn bị suy giảm chức năng thận: ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, nên hiệu chỉnh liều VERAPIME cho phù hợp với tốc độ thanh thải chậm hơn của thận. Liều khởi đầu đề nghị của VERAPIME ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận nhẹ tới trung bình nên giống như bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Liều duy trì đề nghị của VERAPIME ở bệnh nhân bị suy thận được giới thiệu ở bảng dưới đây. Chỉ khi nồng độ Creatinine trong huyết thanh (SC) có sẵn, phương trình *Cockcroft và Gault* mới có thể được dùng để ước tính độ thanh thải Creatinine. Nồng độ Creatinine huyết thanh nên đại diện cho trạng thái cân bằng của chức năng thận:

$$\text{trọng lượng (kg)} \times (140 - \text{tuổi})$$

$$\text{Độ thanh thải Creatinine (ml/phút)} = \frac{\text{trọng lượng (kg)} \times (140 - \text{tuổi})}{72 \times \text{SC (mg/dL)}}$$

Công thức trên được áp dụng cho bệnh nhân nam. Đối với bệnh nhân nữ, độ thanh thải creatinin bằng 0,85 độ thanh thải creatinin theo tính toán ở trên cho bệnh nhân nam.

Độ thanh thải Creatinine (mL/phút)	Liều duy trì khuyến nghị			
Liều thông thường, không cần hiệu chỉnh				
> 60	2 g Mỗi 8 giờ	2 g Mỗi 12 giờ	1 g Mỗi 12 giờ	500 mg Mỗi 12 giờ
Phác đồ liều duy trì ở bệnh nhân suy thận				
30 - 60	2 g Mỗi 12 giờ	2 g Mỗi 24 giờ	1 g Mỗi 24 giờ	500 mg Mỗi 24 giờ
11 - 29	2 g Mỗi 24 giờ	1 g Mỗi 24 giờ	500 mg Mỗi 24 giờ	500 mg Mỗi 24 giờ
≤ 11	1 g Mỗi 24 giờ	500 mg Mỗi 24 giờ	250 mg Mỗi 24 giờ	250 mg Mỗi 24 giờ
Thẩm phân máu*	500 mg Mỗi 24 giờ	500 mg Mỗi 24 giờ	500 mg Mỗi 24 giờ	500 mg Mỗi 24 giờ

* mô hình được động học cho thấy việc giảm liều ở những bệnh nhân này là cần thiết. Bệnh nhân điều trị VERAPIME và phải thẩm phân máu cần hiệu chỉnh liều như sau: liều tấn công 1 g vào ngày đầu tiên của đợt điều trị với Cefepime và 500mg mỗi ngày vào các ngày sau đó. Vào ngày thẩm phân máu, nên bù lại lượng VERAPIME vào mỗi đợt thẩm phân. Bất cứ khi nào có thể nên dùng VERAPIME cùng thời điểm mỗi ngày.

Bệnh nhân thẩm phân máu: ở những bệnh nhân phải thẩm phân máu, xấp xỉ 68% tổng lượng cefepime trong cơ thể bị loại bỏ sau 3 giờ lọc máu. Đối với bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc liên tục, có thể

dùng VERAPIME ở cùng một liều khuyến nghị cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường tức là 500mg, 1g hoặc 2g, phụ thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn, ở khoảng cách liều mỗi 48 giờ.

Trẻ em suy giảm chức năng thận: không có đầy đủ thông tin về bệnh nhân trẻ em suy thận, tuy nhiên do dược động học giống người lớn suy thận, Cefepime được cho rằng đào thải chủ yếu qua thận ở bệnh nhân trẻ em và vì vậy ở bệnh nhân trẻ em trên 2 tháng tuổi cho tới 12 tuổi bị suy thận, việc hiệu chỉnh liều cần được cân nhắc. Như minh họa ở bảng đề cập cho bệnh nhân là người lớn bị suy thận, sự tăng tương tự giữa các liều và/hoặc giảm liều nên được áp dụng. khi chỉ có sẵn nồng độ Creatinine huyết thanh (SC), độ thanh thải Creatinine có thể ước tính dựa vào một trong 2 phép tính dưới đây:

$$0,55 \times \text{chiều cao (cm)}$$

$$\text{Độ thanh thải Creatinine (ml/phút/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Nồng độ Creatinine huyết thanh (mg/dL)}}{\text{Nồng độ Creatinine huyết thanh (mg/dL)}}$$

$$0,52 \times \text{chiều cao (cm)} - 3,6$$

$$\text{Độ thanh thải Creatinine (ml/phút/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Nồng độ Creatinine huyết thanh (mg/dL)}}{\text{Nồng độ Creatinine huyết thanh (mg/dL)}}$$

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan: không cần thiết phải hiệu chỉnh liều cho các bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Hướng dẫn sử dụng

Tiêm tĩnh mạch: VERAPIME có thể được pha với nước cất pha tiêm hoặc các dung môi pha tiêm tương thích khác

Nồng độ	Thể tích dung môi cần thêm vào (ml)	Thể tích xấp xỉ cuối cùng (ml)	Nồng độ xấp xỉ (mg/ml)
1 g đường tiêm bắp	3,0	4,4	240
1 g đường tĩnh mạch	10,0	11,4	90
2 g đường tĩnh mạch	10,0	12,8	160

Các dung dịch pha loãng để dùng đường tĩnh mạch có thể được dùng trực tiếp bằng tiêm tĩnh mạch chậm (3-5 phút) hoặc tiêm vào bộ truyền dịch hoặc trực tiếp vào dịch truyền.

Tiêm bắp: pha VERAPIME 1 g trong nước cất pha tiêm hoặc trong Lidocaine hydrochloride 0,5% hoặc 1%

Chống chỉ định

Mẫn cảm với Cefepime, các kháng sinh nhóm cephalosporine, các penicillin, các kháng sinh nhóm beta-lactam khác hoặc với tá dược của thuốc này là L-Arginine.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng

Cảnh báo: ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, như giảm lượng nước tiểu (độ thanh thải Creatinin $\leq$ 60 ml/phút) hoặc các bệnh về thận khác mà có thể gây tổn hại chức năng thận, nên hiệu chỉnh liều VERAPIME cho phù hợp với tốc độ thanh thải chậm hơn của thận. Ở những bệnh nhân bị suy thận hoặc mắc các bệnh về thận khác mà có thể gây tổn hại đến chức năng thận, nồng độ kháng sinh này trong

huyết thanh có thể bị tăng cao và kéo dài khi dùng thuốc với liều thông thường, do đó phải giảm liều duy trì VERAPIME cho những bệnh nhân này. Việc điều trị tiếp theo được xác định dựa vào mức độ suy thận, trình trạng nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm của các vi sinh vật gây bệnh (xem **mục liều lượng và mục được lực học/được động học**). Các tác dụng bất lợi nghiêm trọng, bao gồm bệnh não (rối loạn ý thức, gồm lẫn lộn, ảo giác, thờ ơ và hôn mê), co giật, động kinh (bao gồm cả động kinh không co giật) và/hoặc động kinh do suy thận (xem **mục tác dụng không mong muốn**), được báo cáo sau khi thuốc đưa ra thị trường. Hầu hết các trường hợp này được báo cáo ở các bệnh nhân suy thận dùng liều cao hơn liều đề nghị. Nói chung triệu chứng độc thận sẽ được loại trừ sau khi ngừng dùng cefepime và/hoặc sau khi thẩm tách, tuy nhiên có vài trường hợp bị tử vong. Khi xuất hiện bất kỳ triệu chứng dị ứng nào đề nghị ngừng việc điều trị. Nên hỏi thăm tiền sử của bệnh nhân một cách cẩn thận trước khi việc điều trị với Cephalosporine được thiết lập. Do có khả năng phản ứng dị ứng chéo giữa nhóm Cephalosporine và các penicillin trong 5-10% trường hợp, nên cân trọng khi dùng Cephalosporine cho các bệnh nhân mẫn cảm với Penicillin (xem **mục chống chỉ định**). Theo dõi sát những bệnh nhân này từ khi dùng liều đầu tiên. Chống chỉ định tuyệt đối với những bệnh nhân có tiền sử dị ứng cấp tính với nhóm Cephalosporine. Nếu có bất kỳ nghi ngờ nào, cần thiết phải có sự có mặt của bác sĩ trong lúc dùng thuốc lần đầu tiên cho bệnh nhân để kiểm soát được bất kỳ phản ứng dị ứng tiềm tàng nào. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng có thể cần đến epinephrine và các biện pháp hỗ trợ khác. Viêm đại tràng có giả mạc được báo cáo với tất cả các kháng sinh phổ rộng kể cả Cefepime, vì vậy điều quan trọng là phải xem xét chuẩn đoán này ở các bệnh nhân bị tiêu chảy tiến triển liên quan đến việc dùng kháng sinh. Trường hợp viêm đại tràng nhẹ có thể đáp ứng với việc chỉ cần ngừng thuốc. Ở các trường hợp trung bình đến nặng, bác sĩ có thể yêu cầu điều trị đặc biệt. Nên kiểm tra chức năng thận cẩn thận nếu thuốc có khả năng gây độc thận, như các aminoglycoside hoặc thuốc lợi tiểu được dùng với VERAPIME. Cũng như các thuốc kháng sinh khác, việc dùng VERAPIME kéo dài có thể làm gia tăng quá mức các sinh vật không nhạy cảm. Nếu bội nhiễm xảy ra trong quá trình điều trị, nên áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Bệnh nhân lớn tuổi: các nghiên cứu lâm sàng trên hơn 6400 người điều trị Cefepime, 35% trong số họ từ 65 tuổi trở lên và 16% từ 75 tuổi trở lên. Trong các nghiên cứu lâm sàng, khi cho bệnh nhân lớn tuổi dùng thuốc ở liều thông thường đề nghị cho người lớn, hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của thuốc được so sánh với hiệu quả lâm sàng và tính an toàn ở các bệnh nhân trẻ tuổi, ngoại trừ bệnh nhân bị suy thận. Có sự kéo dài rất nhỏ thời gian bán thải và độ thanh thải thấp hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Việc điều chỉnh liều được đề nghị nếu chức năng thận bị tổn thương. Do bệnh nhân lớn tuổi có nhiều khả năng bị suy thận hơn, việc lựa chọn liều điều trị phải thận trọng và phải kiểm tra chức năng thận (xem **mục Cảnh báo và tác dụng không mong muốn**). Các tác dụng bất lợi nghiêm trọng, bao gồm bệnh não (rối loạn ý thức, gồm lẫn lộn, ảo giác, thờ ơ và hôn mê), co giật, động kinh (bao gồm cả động kinh không co giật) và/hoặc suy thận được báo cáo ở các bệnh nhân suy thận dùng liều thông thường Vefepime (xem **Cảnh báo và mục tác dụng không mong muốn**).

Tương tác thuốc và các loại tương tác khác

Phản ứng Coombs dương tính, không có dấu hiệu tán huyết, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với VERAPIME 2 lần mỗi ngày. Phản ứng dương tính giả có thể xảy ra khi làm xét nghiệm tìm đường trong nước tiểu, nên sử dụng phương pháp định lượng oxi hóa glucose.

Tương tác với kháng sinh nhóm aminoglycosid: Amikacin kết hợp với cefepim ít gây nguy cơ độc với thận hơn là gentamicin hoặc tobramycin kết hợp với cefalotin. Tránh dùng đồng thời với furosemid, vì dễ gây điếc.

Sử dụng trong thời gian mang thai và cho con bú

Nghiên cứu sinh sản ở chuột cống, chuột nhắt và thỏ không cho thấy nguy hiểm đối với thai nhi. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát tốt ở phụ nữ có thai. Do các nghiên cứu sinh sản này không phải luôn luôn áp dụng với các đáp ứng với thuốc ở người, thuốc này chỉ nên dùng trong thời kỳ mang thai nếu thực sự cần thiết. Cefepime được tiết vào sữa mẹ ở nồng độ rất thấp. Do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc VERAPIME cho phụ nữ cho con bú.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và điều khiển máy móc

Chưa có thông tin liên quan đến ảnh hưởng của VERAPIME lên khả năng lái xe.

Tác dụng không mong muốn

VERAPIME nói chung dung nạp tốt. Trong các thử nghiệm lâm sàng (trong đó có sự tham gia của 5598 bệnh nhân) tác dụng phụ phổ biến nhất là triệu chứng dạ dày – ruột và phản ứng quá mẫn. Các tác dụng phụ được coi là xác định, có thể xảy ra hoặc có thể có mối liên hệ với VERAPIME được liệt kê dưới đây: Phản ứng tại vị trí truyền tĩnh mạch xảy ra ở 5,2 % bệnh nhân, các phản ứng này gồm viêm tĩnh mạch (2,9%) và viêm (0,1%). Tiêm bắp VERAPIME dung nạp tốt với 2,6% bệnh nhân đau hoặc viêm ở vị trí tiêm.

Tác dụng không mong muốn xảy ra ở tần suất > 0,1%-1% (trừ một số qui định khác):

Phản ứng quá mẫn: phát ban (1,8%), ngứa, nổi mề đay.

Hệ tiêu hóa: buồn nôn, nôn, nhiễm nấm miệng do Moniliasis, tiêu chảy (1,2%), viêm đại tràng (bao gồm viêm đại tràng giả mạc).

Hệ thần kinh trung ương: đau đầu.

Khác: sốt, viêm âm đạo, ban đỏ.

Tác dụng không mong muốn xảy ra với tần suất 0,05%-0,1%: đau bụng, táo bón, giãn mạch, khó thở, chóng mặt, dị cảm, ngứa bộ phận sinh dục, thay đổi vị giác, ớn lạnh và moniliasis không đặc hiệu.

Tác dụng không mong muốn xảy ra với tần suất < 0,05%: sốc phản vệ và động kinh. Có sự thay đổi thoáng qua trong kết quả xét nghiệm phát hiện trong quá trình nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân có các trị số bình thường. Các thay đổi này xảy ra ở tần số từ 1-2% (trừ một số qui định khác) là việc tăng alanine aminotransferase (3,6%), aspartate aminotransferase (2,5%), alkaline phosphatase, bilirubin toàn phần, thiếu máu, tăng bạch cầu eosin, kéo dài thời gian prothrombin, thời gian thromboplastin từng phần (2,8%) và kết quả dương tính của phép thử Coombs không tan huyết (18,7%). Tăng thoáng qua nồng độ urê nitrogen trong máu và/hoặc creatinine huyết thanh và giảm tiểu cầu thoáng qua đã được quan sát thấy ở 0,5-1% bệnh nhân. Giảm bạch cầu thoáng qua và giảm bạch cầu trung tính cũng được quan sát thấy (<0,5%).

Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường: tương tự các thuốc khác cùng nhóm, bệnh não (rối loạn ý thức bao gồm lẫn lộn, ảo giác, thờ ơ và hôn mê), động kinh, co giật và/hoặc suy thận đã được báo cáo. Hầu hết các trường hợp này được báo cáo ở những bệnh nhân suy thận không hiệu chỉnh liều Cefepime (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng**). Do tính chất không kiểm soát được của các báo cáo biệt lập này, nguyên nhân liên quan với VERAPIME không thể xác định. Giống như các Cephalosporine khác, sốc phản vệ đã được báo cáo, bao gồm: sốc phản vệ, giảm bạch cầu thoáng qua, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu. Mặc dù không báo cáo cho VERAPIME, các tác dụng phụ sau đây và việc thay đổi kết quả xét nghiệm đã được báo cáo cho các nhóm kháng sinh Cephalosporin khác: hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ nhiều hình dạng, nhiễm độc biểu bì dạng hoại tử, nhiễm độc thận, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết, xuất huyết, phản ứng dương tính giả trong xét nghiệm đường trong nước tiểu.

Trẻ em: Tính an toàn của VERAPIME ở trẻ em tương tự như của người lớn. Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất liên quan đến việc dùng VERAPIME là phát ban.

Quá liều

Trong trường hợp quá liều, đặc biệt là ở những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn hại, thẩm phân máu sẽ hỗ trợ việc loại bỏ cefepime ra khỏi cơ thể; thẩm phân phúc mạc không thể loại bỏ Cefepime. Quá liều ngẫu nhiên có thể xảy ra nếu cho bệnh nhân bị giảm chức năng thận dùng liều cao (xem mục **Liều lượng và cách dùng, cảnh báo và thận trọng khi dùng**).

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Dược lực học

Cefepime là Cephalosporine thế hệ IV có phổ kháng khuẩn rất rộng, có khả năng kháng phần lớn các Penicillinase. Ngoài ra, thuốc có ái lực kém với các beta-lactamase.

Hoạt tính kháng khuẩn: các chủng nhạy cảm tiêu biểu: *Staphylococci* nhạy cảm với methycilline, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *P.mirabilis*, *P.vulgaris*, *M.morganii*, *Providencia*, *C.diversus*, *K.oxytoca*, *Serratia*, *Enterobacter**, *C.freundii*, *Streptococci*, nhạy cảm với penicillin *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Neisseria*, *B.catarrhalis*, *Peptostreptococcus*, *C.perfigens*, *Klebsiella pneumoniae*.

*Hiện nay chưa có thử nghiệm lâm sàng đầy đủ để đánh giá hoạt tính cefepime chống các trường hợp nhiễm khuẩn đặc biệt gây ra bởi các chủng đặc biệt của các loài trên - các chủng nhạy cảm với cefepime trong nghiên cứu In vitro và đề kháng cefotaxime hoặc Cefazidime (hyperproduct của Cephalosporinase).

Các chủng đề kháng: *Enterococci*, *Listeria*, *Staphylococci* kháng methycillin, *P.cepacia*, *X.maltophilia*, *C.difficile*, và vi khuẩn kỵ khí gram âm. *Bacteroids spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces spp.* và các chủng gram dương không tạo bào tử khác.

Các chủng nhạy cảm không ổn định: *S.pneumoniae* (giảm nhạy cảm hoặc đề kháng với Penicillin), *A.Baumannii*. Việc tăng số lượng nhiễm khuẩn *Pneumococcus* có giảm nhạy cảm với penicillin (MIC < 0,12 mg/ml). Việc giảm nhạy cảm này có thể ảnh hưởng đến tất cả các β -lactamase ở các mức độ khác nhau và nên chú ý khi điều trị viêm màng não bởi mức độ nghiêm trọng của bệnh và khi điều trị viêm tai giữa nặng, do trong trường hợp này tần suất các chủng đề kháng có thể vượt quá 20%.

Dược động học

Dược động học của Cefepime tuyến tính với liều dùng trong khoảng 250 mg – 2 g (tiêm tĩnh mạch) và 500 mg – 2 g (tiêm bắp)

Hấp thu: sau khi tiêm bắp, thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn

Phân bố: Nồng độ trung bình trong huyết tương của Cefepime được quan sát ở nam giới trưởng thành khỏe mạnh sau khi truyền tĩnh mạch trong 30 phút liều duy nhất 250 mg, 500 mg, 1g, 2 g hoặc tiêm bắp liều duy nhất 500 mg, 1 g và 2 g được tóm tắt ở bảng 2. Nồng độ Cefepime đạt được trong các mô riêng biệt và dịch cơ thể được trình bày ở bảng 3.

Bảng 2: Nồng độ trung bình trong huyết tương của cefepime (mg/ml) ở nam giới trưởng thành khỏe mạnh

Liều Cefepime	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	8 giờ	12 giờ
250 mg đường tĩnh mạch	20,1	10,9	5,9	2,6	0,5	0,1
500 mg đường tĩnh mạch	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g đường tĩnh mạch	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g đường tĩnh mạch	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg đường tiêm bắp	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g đường tiêm bắp	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g đường tiêm bắp	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Bảng 3: Nồng độ trung bình của Cefepime trong dịch cơ thể và các mô ở nam giới trưởng thành khỏe mạnh

Mô hoặc dịch	Liều và đường dùng	Thời gian trung bình mẫu sau khi dùng liều (giờ)	Nồng độ trung bình ở mô (µg/g) hoặc dịch cơ thể (µg/ml)
Nước tiểu	0,5 g đường tĩnh mạch	0 - 4	292
	1 g đường tĩnh mạch	0 - 4	926
	2 g đường tĩnh mạch	0 - 4	3120
Mật	2 g đường tĩnh mạch	9,4	17,8
Dịch phúc mạc	2 g đường tĩnh mạch	4,4	18,3
Dịch ở chỗ da bị bỏng	2 g đường tĩnh mạch	1,5	81,4
Cuống phổi	2 g đường tĩnh mạch	4,8	24,1
Nước dãi	2 g đường tĩnh mạch	4,0	7,4
Tuyến tiền liệt	2 g đường tĩnh mạch	1,0	31,5
Ruột thừa	2 g đường tĩnh mạch	5,7	5,2
Túi mật	2 g đường tĩnh mạch	8,9	11,9

Sự phân bố đến mô của Cefepime không biến đổi khi dùng liều trong khoảng 250 mg – 2 g. Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định là 18 lít. Thời gian bán hủy của Cefepime trung bình là 2 giờ. Không ghi nhận có hiện tượng tích lũy thuốc khi dùng 2 liều tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ trong vòng 9

ngày. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết thanh của cefepime dưới 19% và không phụ thuộc vào nồng độ trong huyết thanh của cefepime.

Chuyển hóa: Cefepime ít bị chuyển hóa. Thuốc được chuyển hóa thành N-oxide của N-methylpyrrolidine, chất này được bài tiết qua nước tiểu với lượng tương đương 7% liều dùng.

Thải trừ: thanh thải toàn phần trung bình là 120 ml/phút. Thanh thải trung bình ở thận của Cefepime là 110 ml/phút. Thuốc được đào thải chủ yếu qua thận, chủ yếu do quá trình lọc ở cầu thận. Khoảng 85% liều dùng Cefepime được tìm thấy dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Sau khi dùng liều 500 mg đường tĩnh mạch, nồng độ cefepime không còn phát hiện được trong huyết tương sau 12 giờ và không còn phát hiện được trong nước tiểu sau 16 giờ. Nồng độ trung bình trong nước tiểu của Cefepime 16 giờ sau khi tiêm là 17,8 mg/ml. Sau khi dùng liều 1g hoặc 2 g đường tĩnh mạch sau 12-24 giờ, nồng độ trung bình trong nước tiểu là 26,5 và 28,8 mg/ml theo thứ tự. Không phát hiện được nồng độ thuốc trong huyết tương sau 24 giờ.

Bệnh nhân lớn tuổi: sự phân bố của Cefepime đã được nghiên cứu ở các bệnh nhân lớn tuổi (lớn hơn 65 tuổi). Quan sát thấy ở những người có chức năng thận bình thường thì không cần phải chỉnh liều. Việc hiệu chỉnh liều được khuyến cáo đối với các bệnh nhân lớn tuổi có chức năng thận bị tổn thương.

Bệnh nhân bị suy gan: được động học của Cefepime không bị thay đổi ở bệnh nhân bị suy gan được cho dùng liều duy nhất 1g. Do đó không cần thiết phải hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân bị suy thận: các nghiên cứu được thực hiện trên những bệnh nhân có các mức độ suy thận khác nhau cho thấy thời gian bán thải của thuốc kéo dài rõ rệt. Có mối liên quan tuyến tính giữa độ thanh thải Cefepime và độ thanh thải creatinin ở những bệnh nhân bị suy thận (xem **liều lượng và cách sử dụng**). Thời gian bán hủy trung bình ở những bệnh nhân cần điều trị thẩm phân (thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục) là 13-17 giờ.

Trẻ em: Được động học của Cefepime với liều duy nhất hoặc đa liều được đánh giá trên bệnh nhân độ tuổi từ 2 tháng tuổi đến 16 tuổi, những bệnh nhân này được truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp liều 50mg/kg. Đa liều được dùng mỗi 8 giờ hoặc 12 giờ trong ít nhất 48 giờ. Nồng độ trung bình trong huyết tương của Cefepime sau liều đầu tiên giống với nồng độ ở trạng thái ổn định, và có sự tích trữ thuốc nhẹ quan sát được sau khi dùng đa liều. Trạng thái ổn định sau khi tiêm bắp cho kết quả nồng độ trung bình tối đa của Cefepime trong huyết tương là 68 mg/ml, quan sát được trong 0,75 giờ. Nồng độ tối thiểu trung bình sau khi tiêm tĩnh mạch ổn định là 6,0 mg/ml trong 8 giờ. Sau khi tiêm bắp sinh khả dụng trung bình đạt 82%. Các thông số dược động học khác không thay đổi ở trẻ em, theo đánh giá được tiến hành giữa liều thứ nhất và liều ổn định, không quan tâm tới liều dùng (trong khoảng thời gian 12 hoặc 8 giờ). Ngoài ra, không có sự khác nhau về dược động học được quan sát thấy giữa các bệnh nhân ở độ tuổi khác nhau hoặc giữa bệnh nhân nam và nữ. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều duy nhất, độ thanh thải toàn phần trung bình 3,3 ml/phút/kg và thể tích phân bố trung bình là 0,3 L/kg. Thời gian bán thải toàn phần trung bình là 1,7 giờ. Khoảng 60,4% liều dùng Cefepime được tìm thấy dưới dạng không đổi trong nước tiểu và đào thải chủ yếu qua thận tốc độ trung bình 2,0 ml/phút/kg. Nồng độ Cefepime trong dịch não tủy so với nồng độ trong huyết tương được trình bày ở bảng 4:

Bảng 4: Nồng độ Cefepime trung bình trong huyết tương (PL) và trong dịch não tủy (CSF) và tỉ lệ CSF/PL ở trẻ em *

Thời gian lấy	N	Nồng độ trong huyết	Nồng độ trong dịch	Tỉ lệ
---------------	---	---------------------	--------------------	-------

mẫu (giờ)		tương (PL) (mg/ml)	não tủy (CSF) (mg/ml)	CSF/PL
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)
4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

* Bệnh nhân độ tuổi từ 3,1 tháng đến 14,7 tuổi, với tuổi trung bình (SD) là 2,9 (3,9) tuổi. Bệnh nhân nghi ngờ bị nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương được điều trị liều 50 mg/kg Cefepime, truyền tĩnh mạch 5-20 phút mỗi 8 giờ. Mẫu huyết tương và dịch não tủy lấy từ những bệnh nhân được chọn trong những thời điểm lấy mẫu tương ứng với thời điểm kết thúc truyền vào ngày thứ 2 hoặc thứ 3 của đợt điều trị.

CÁC ĐẶC TÍNH CỦA THUỐC

Tương kỵ

Không được trộn lẫn với các thuốc khác trong cùng một ống tiêm hoặc dụng cụ chứa thuốc.

Hạn sử dụng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Sau khi pha loãng: 12 giờ nếu bảo quản dưới 25°C hoặc 24 giờ nếu bảo quản tủ lạnh (2°C – 8°C).

Hướng dẫn đặc biệt về bảo quản

Bảo quản dưới 30°C. Giữ lọ trong bao bì gốc để tránh ánh sáng. Dung dịch pha loãng ổn định trong 24 giờ trong tủ lạnh (2°C – 8°C) hoặc 12 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C.

Qui cách đóng gói

Hộp 1 lọ 1 g & ống dung môi 3 ml.

Hộp 1 lọ 2 g & ống dung môi 10 ml.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

*Thông báo cho bác sĩ về các tác dụng phụ không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc
Để xa tầm 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.

Tel: +30 210 8161802, Fax: +30 210 8161587.



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh