

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ЦЕФЕПІМ
(CEFEPIME)

Склад:

діюча речовина: цефепім;

1 флакон містить цефепіму гідрохлориду у перерахуванні на цефепім 1 г;

допоміжна речовина: L-аргінін.

Форма випуску. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування.

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 жовчних шляхів;
- гінекологічні;
- септицемія.

Емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою.

Діти. Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

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

Протипоказання.

Цефепім протипоказаний хворим із реакціями негайної гіперчутливості до цефепіму або L-аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового класу, пеніцилінів або інших β-лактамних антибіотиків.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням препарату проводиться шкірна проба!

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

Однак дозування і шлях введення варіюють залежно від чутливості мікроорганізмів-збудників, ступеня тяжкості інфекції, а також функціонального стану нирок хворого. Рекомендації стосовно дозування препарату Цефепім для дорослих та дітей з масою тіла

> 40 кг наведені в таблиці.

інфекції легкі та середньої тяжкості	1 г в/в або в/м	кожні 12 годин
Тяжкі інфекції	2 г в/в	кожні 12 годин
Дуже тяжкі інфекції та такі, що становлять загрозу для життя	2 г в/в	кожні 8 годин

Діти від 1 до 2 місяців. Тільки за життєвими показаннями 30 мг/кг маси тіла кожні 12 або 8 годин, залежно від тяжкості інфекції.

Діти віком від 2 місяців. Максимальна доза для дітей не повинна перевищувати рекомендовану дозу для дорослих. Звичайна рекомендована доза для дітей, що мають масу тіла до 40 кг, у разі ускладнених або неускладнених інфекцій сечових шляхів (включаючи пієлонефрит), неускладнених інфекцій шкіри, пневмонії, а також у разі емпіричного лікування фебрильної нейтропенії становить 50 мг/кг кожні 12 год. (хворим на фебрильну нейтропенію та бактеріальний менінгіт - кожні 8 год.). Звичайна тривалість лікування становить 7 – 10 днів, хворі на тяжкі інфекції можуть потребувати тривалішого лікування.

Порушення функції нирок. У хворих з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв.) доза препарату Цефепім повинна бути скоригована. Вихідна доза препарату повинна бути такою ж, як і для хворих з нормальною функцією нирок.

Рекомендовані підтримуючі дози Цефепіму наведені в таблиці.

Кліренс креатиніну (мл/хв.)	Підтримуючі дози, що рекомендуються			
> 50	Звичайне дозування, адекватне тяжкості інфекції (див. попередню таблицю), коригування дози не потрібно			
	2 г кожні 8 год.	2 г кожні 12 год.	1 г кожні 12 год.	500 мг кожні 12 год.
30 - 50	Коригування дози відповідно до кліренсу креатиніну			
	2 г кожні 12 год.	2 г кожні 24 год.	1 г кожні 24 год.	500 мг кожні 24 год.
11 - 29	2 г кожні 24 год.	1 г кожні 24 год.	500 мг кожні 24 год.	500 мг кожні 24 год.
≤10	1 г кожні 24 год.	500 мг кожні 24 год.	250 мг кожні 24 год.	250 мг кожні 24 год.
гемодіаліз	500 мг ч/з 24 год.	500 мг кожні 24 год.	500 мг кожні 24 год.	500 мг кожні 24 год.

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

Чоловіки:

Маса тіла (кг) x (140 - Вік)

Кліренс креатиніну (мл/хв.) = -----;

72 x Креатинін сироватки (мг/дл)

Жінки:

Кліренс креатиніну (мл/хв.) = Вищенаведене значення x 0,85.

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

Дітям при порушеній функції нирок рекомендується зменшити дози або збільшити інтервал між

введеннями, як вказано вище у таблиці.

Введення препарату. Цефепім 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 уведення кращий для хворих із тяжкими або загрозливими для життя інфекціями.

При внутрішньовенному способі введення Цефепім розчиняють у 5 мл або 10 мл стерильної води 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 хвилин або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Цефепім можна розчинити в стерильній воді для ін'єкцій, 0,9% розчині натрію хлориду для ін'єкцій, 5% розчині декстрази 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.

	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм одержаного розчину (мл)	Приблизна концентрація Цефепіму (мг/мл)
Внутрішньовенне введення			
500 мг/флакон	5	5,1	90
1 г/флакон	10	11,4	90
Внутрішньом'язове введення:			
500 мг/флакон	1,6	2,2	230
1 г/флакон	2,4	4,4	230

Як й інші парентеральні лікарські препарати, приготовані розчини препарату перед введенням слід перевіряти на відсутність механічних включень.

Для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників) і визначення чутливості до Цефепіму необхідно зробити відповідні тести. Однак Цефепім може застосовуватися у формі монотерапії ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника, оскільки 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 починати лікування препаратом Цефепім у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Побічні реакції.

Гіперчутливість: висип, свербіж, підвищення температури;

з боку травної системи: пронос, нудота, блювання, запор, біль у животі, диспепсія;

з боку серцево-судинної системи: біль у грудях, тахікардія;

з боку дихальної системи: кашель, біль у горлі, задишка;

з боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, безсоння, парестезії, неспокій, сплутаність свідомості;

інше: астенія, пітливість, вагініт, периферичні набряки, біль у спині, анафілактичні реакції і судоми.

Місцеві реакції: флебіти і запалення.

Відхилення показників лабораторних аналізів від норми. Побічні ефекти мали транзиторний характер. Збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубину, анемія, еозинфілія, збільшення протромбінового часу або парціального тромбластинового часу (ПТТ) і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу. Тимчасове збільшення азоту сечовини крові і/або креатиніну сироватки і транзиторна тромбоцитопенія відзначалися в менш ніж 0,5% хворих. Також відзначалися транзиторна лейкопенія і нейтропенія.

Передозування.

Симптоми: у випадках значного перевищення рекомендованих доз, особливо у хворих із 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 алергічні реакції негайного типу потребують застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування препарату в період вагітності не встановлена, тому препарат слід призначати тільки у випадках, коли користь від його застосування для матері перевищує можливий ризик для плода.

Цефепім проникає у жіноче грудне молоко в низьких концентраціях, тому під час лікування слід утримуватися від годування груддю.

Діти. Застосовують дітям віком від 2 місяців. Дітям віком від 1 місяця можливе застосування тільки за життєвими показаннями.

Особливості застосування.

Необхідно точно визначити, чи спостерігалися раніше у хворого реакції гіперчутливості негайного типу на Цефепім, цефалоспорины, пеніциліни або інші b-лактамі антибіотики. Антибіотики слід призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські препарати. При появі алергічної реакції застосування препарату слід припинити. Серйозні реакції гіперчутливості негайного типу можуть потребувати застосування адреналіну та інших форм терапії.

При використанні практично всіх антибіотиків широкого спектра дії повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту. Тому важливо мати на увазі цей діагноз у разі виникнення діареї під час лікування препаратом Цефепім. 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 Цефепім може призводити до колонізації нечутливою мікрофлорою. При розвитку суперінфекцій під час лікування необхідно застосувати відповідні заходи.

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.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

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

Цефепім 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 Рингера з лактатом і 5% розчином декстрази для ін'єкцій.

Щоб уникнути можливої взаємодії з іншими лікарськими засобами, розчини препарату Цефепім (як і

більшості інших б-лактамних антибіотиків) не слід одночасно вводити з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі призначення препарату Цефепім із зазначеними препаратами необхідно вводити 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 б-лактамаз, має малу спорідненість по відношенню до б-лактамаз, що кодуються хромосомними генами, і швидко проникає в грамнегативні бактеріальні клітини.

Цефепім активний щодо таких мікроорганізмів:

Грампозитивні аероби:

Staphylococcus aureus та *Staphylococcus epidermidis* (включаючи їх штами, що продукують б-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 б-гемолітичні стрептококи (групи С, G, F), *S. bovis* (група D), стрептококи групи Viridans. (Більшість штамів ентерококів, наприклад: *Enterococcus faecalis*, і стафілококи, які 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 б-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують б-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 (в/в) та внутрішньом'язового (в/м) введення наведені у таблиці.

Середні концентрації Цефепіму в плазмі (мкг/мл)

Доза Цефепіму	0,5 год.	1 год.	2 год.	4 год.	8 год.	12 год.
00 мг в/в	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
г в/в	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
00 мг в/м	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
г в/м	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
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 приблизно 2 години. У здорових людей, що 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 становить 110 мл/хв). У сечі виявляється приблизно 85% уведеної дози у вигляді незмінного Цефепіму, 1 %

N-метилпіролідину, приблизно 6,8% оксид N-метилпіролідину та приблизно 2,5% епімеру 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 непотрібне коригування дози препарату Цефепім, незважаючи на меншу величину ниркового кліренсу в порівнянні з молодими хворими.

У хворих із аномальною функцією нирок доза повинна підбиратися індивідуально.

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

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

Термін придатності. 2 роки від дати виробництва препарату в упаковці “in bulk”.

Приготовані розчини слід застосовувати одразу.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. Порошок для розчину для ін'єкцій по 1,0 г у флаконах № 1, № 5 у коробці, № 5 у блістері в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров'я”, Україна.

Місцезнаходження. Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22.

Дата останнього перегляду.