

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату**ЦЕФЕПІМ**
(CEFIPIME)**Склад:**

діюча речовина: цефепім;

1 флакон містить цефепіму гідрохлориду, що еквівалентно 500 мг або 1 г, або 2 г цефепіму; допоміжна речовина: L-аргінін.

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

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины. Код АТС J01D E01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

дорослі:

- інфекції нижніх дихальних шляхів;
- інтраабдомінальні інфекції (у тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів);
- інфекції шкіри та підшкірної клітковини;
- фебрильна нейтропенія;

діти:

- пневмонія;
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрит);
- інфекції шкіри та підшкірної клітковини;
- фебрильна нейтропенія.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату або цефалоспоринів, пеніцилінів та інших бета-лактамних антибіотиків, період годування груддю, дитячий вік до 2 місяців.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для парентерального введення. Перед введенням рекомендується провести шкірну пробу на переносимість. Дозу препарату встановлюють індивідуально залежно від ступеня тяжкості захворювання, віку пацієнта, локалізації інфекції, функції нирок.

Звичайне дозування для дорослих і дітей з масою тіла більше 40 кг становить 1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 12 годин. Звичайна тривалість лікування становить 7 - 10 днів. Тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування. Рекомендації щодо дозування Цефепіму для дорослих наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Інфекції легкого та середнього ступеня тяжкості	500 мг - 1 г в/в або в/м	кожні 12 годин
Тяжкі інфекції	2 г в/в	кожні 12 годин
Інфекції, що загрожують життю	2 г в/в	кожні 8 годин

Для дітей віком від 2 місяців максимальна доза не повинна перевищувати рекомендовану дозу для дорослих. Звичайна рекомендована доза для дітей з масою тіла до 40 кг у разі ускладнених або неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит), неускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин, пневмонії, а також у разі емпіричного лікування фебрильної нейтропенії становить 50 мг/кг маси тіла кожні 12 годин.

Хворим на фебрильну нейтропенію препарат призначають у дозі 50 мг/кг маси тіла кожні 8 годин.

Для хворих старше 65 років з нормальною функцією нирок непотрібне коригування дози Цефепіму, незважаючи на меншу величину ниркового кліренсу порівняно з таким у молодих хворих.

Для хворих з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) необхідна корекція режиму дозування препарату. Початкова доза повинна бути такою ж, як і для хворих із нормальною функцією нирок. Підтримуючі дози Цефепіму наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Підтримуючі дози, що рекомендуються			
> 50	Звичайне дозування адекватне тяжкості інфекції (див. таблицю 1), коригування дози непотрібно			
	2 г кожні 8 годин	2 г кожні 12 годин	1 г кожні 12 годин	500 мг кожні 12 годин
30 - 50	Коригування дози відповідно до 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 години	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
< 10	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години
Гемодіаліз	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

$$\text{Маса тіла (кг)} \times (140 - \text{вік})$$

$$\text{Кліренс креатиніну (мл/хв)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times (140 - \text{вік})}{72 \times \text{креатинін сироватки (мг/дл)}}$$

Жінки

$$\text{Кліренс креатиніну (мл/хв)} = \text{вищенаведене значення} \times 0,85$$

При гемодіалізі за 3 години з організму виводиться приблизно 68 % загальної кількості Цефепіму. По завершенні кожного сеансу необхідно вводити повторну дозу, яка дорівнює початковій. При безперервному перитонеальному діалізі препарат можна застосовувати у рекомендованих дозах, тобто 500 мг, 1 г або 2 г, залежно від тяжкості інфекції з інтервалом між введеннями разової дози 48 годин.

Дітям з порушеннями функції нирок рекомендовано зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями.

Фармакокінетика Цефепіму у хворих з порушеннями функції печінки не змінена. Коригування дози для таких хворих не потрібно.

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).

Внутрішньовенне введення. Внутрішньовенний шлях введення кращий для хворих з 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 таблиці 3. 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 глюкози для ін'єкцій, бактеріостатичній воді для ін'єкцій з парабенном або бензиловим спиртом, 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду в концентраціях, що наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм одержаного розчину (мл)	Приблизна концентрація Цефепіму (мг/мл)
Внутрішньовенне введення			
500 мг/флакон	5	5,7	90
1 г/флакон	10	11,4	90
2 г/флакон	10	12,8	160
Внутрішньом'язове введення			
500 мг/флакон	1,5	2,2	230
1 г/флакон	3	4,4	230

У разі застосування лідокаїну слід провести шкірну пробу на переносимість місцевих анестетиків. Готовий розчин Цефепіму перед введенням слід візуально перевірити на відсутність механічних включень.

Побічні 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 (див. розділ «Особливості застосування»);

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, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубину, 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

Передозування.

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 у період вагітності або годування груддю.

Цефепім 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 препаратом годування груддю слід припинити.

Діти.

Препарат застосовують у педіатричній практиці для лікування дітей віком від 2 місяців.

Особливості застосування.

Перед введенням необхідно провести шкірну пробу на переносимість.

При тривалому лікуванні необхідно регулярно контролювати функціональні показники печінки, нирок і органів гемопоєзу.

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.

Для хворих старше 65 років з нормальною функцією нирок непотрібне коригування дози Цефепіму, незважаючи на меншу величину ниркового кліренсу порівняно з таким у молодих хворих.

У пацієнтів з порушенням функції нирок доза препарату повинна бути відкоригована залежно від ступеня вираженості ниркової недостатності (зменшенням дозування та/або збільшенням інтервалу між прийомами препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика Цефепіму у хворих з порушеннями функції печінки не змінена. Коригування дози для таких хворих не потрібно.

Необхідно з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з обтяженим алергологічним анамнезом, а також пацієнтам з відомою гіперчутливістю до бета-лактамних антибіотиків, оскільки існує ризик розвитку перехресних алергічних реакцій. У разі виникнення алергічних реакцій слід негайно припинити лікування препаратом.

Тяжкі реакції гіперчутливості можуть вимагати застосування адреналіну, гідрокортизону, антигістамінних препаратів та інших засобів невідкладної допомоги.

Антибіотики широкого спектра дії, особливо при тривалому застосуванні, можуть спричинювати псевдомембранозний коліт, тому слід звертати увагу на виникнення діареї під час лікування цефепімом. Легкі форми коліту можуть минати самостійно після закінчення терапії, помірні або тяжкі стани можуть потребувати спеціального лікування.

Як і щодо інших антибіотиків, тривале застосування Цефепіму може призводити до колонізації нечутливою мікрофлорою. При розвитку суперінфекцій під час лікування необхідно застосування відповідних заходів.

Під час лікування препаратом можливо виявлення хибнопозитивної реакції Кумбса, а також хибнопозитивного тесту на наявність глюкози в сечі.

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

На період лікування слід утримуватися від керування автомобілем або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цефепім концентрацією від 1 до 40 мг/мл сумісний з такими парентеральними розчинами: 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій; 5 і 10 % розчин 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, не слід одночасно вводити препарат з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі сумісного застосування із зазначеними препаратами слід вводити кожний антибіотик окремо.

Діуретики та аміноглікозиди знижують канальцеву секрецію Цефепіму і підвищують його концентрацію в сироватці крові, подовжують період напіввиведення, посилюють нефротоксичність і підвищують ризик розвитку нефронекрозу. При одночасному застосуванні Цефепіму і аміноглікозидів підвищується ризик ототоксичної дії останніх.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Цефепім – бета-лактамний цефалоспориновий антибіотик IV покоління широкого спектра дії для парентерального застосування. Чинить бактерицидну дію. Активний щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, включаючи більшість штамів, стійких до аміноглікозидів або цефалоспоринових антибіотиків III покоління. Цефепім пригнічує синтез ферментів стінки бактеріальної клітини. Препарат високостійкий до гідролізу бета-лактамазами, має малу спорідненість відносно бета-лактамаз, що кодуються хромосомними генами, і швидко проникає в грамнегативні бактеріальні клітини.

Цефепім активний відносно:

грампозитивних аеробів: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу), *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes* (групи А), *Streptococcus agalactiae* (групи В), *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами із середньою стійкістю до пеніциліну – МПК від 0,1 до 0,3 мкг/мл), інші бета-гемолітичні стрептококи (групи С, G, F), *Streptococcus bovis* (група D), *Streptococcus viridans*;

грамнегативних аеробів: *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. agglomerans*, *E. sakazakii*; *Proteus spp.*, включаючи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*; *Acinetobacter calcoaceticus* (включаючи підродино *Anitratum*, *Iwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga spp.*; *Citrobacter spp.*, включаючи *C. diversus*, *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *H. influenzae* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу): *H. parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella spp.*; *Morganella morganii*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); *N. Meningitidis*; *Providencia spp.*

(включаючи *P. rettgeri*, *P. stuartii*); *Salmonella spp.*; *Serratia* (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella spp.*; *Yersinia enterocolitica*;

анаеробів:

Bacteroides spp., включаючи *B. melaninogenicus* та інші мікроорганізми ротової порожнини, що належать до *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium spp.*; *Mobiluncus spp.*; *Peptostreptococcus spp.*; *Veillonella spp.*

Більшість штамів ентерококів і стафілококи, резистентні до метициліну, резистентні до більшості цефалоспоринових антибіотиків, включаючи Цефепім.

Цефепім неактивний відносно деяких штамів *Xanthomonas (Pseudomonas) maltophilia*, *Bacteroides fragilis* і *Clostridium difficile*.

Фармакокінетика. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові при внутрішньовенному введенні досягається через 0,5 години, при внутрішньом'язовому введенні – через 1 годину (доза 500 мг) та через 2 години (доза 1 - 2 г).

Середні терапевтичні концентрації Цефепіму в плазмі крові у дорослих здорових чоловіків через різний час після одноразового внутрішньовенного (в/в) та внутрішньом'язового (в/м) введення наведені у таблиці 4.

Середні концентрації Цефепіму в плазмі (мкг/мл)

Таблиця 4

Доза Цефепіму	0,5 год	1 год	2 год	4 год	8 год	12 год
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

Зв'язування Цефепіму з білками плазми становить менше 19 % і не залежить від концентрації препарату в сироватці крові. Погано проникає крізь неушкоджений гематоенцефалічний бар'єр. Але при запаленні мозкових оболонок виявляється в терапевтичних концентраціях у спинномозковій рідині. Значні концентрації визначаються в сечі, жовчі, перитонеальній рідині, бронхіальному секреті, тканинах жовчного міхура, апендикса та передміхурової залози. Об'єм розподілу – 0,25 л/кг, у дітей віком від 2 місяців до 16 років – 0,33 л/кг. Цефепім метаболізується в N-метилпіролідин, який швидко перетворюється в оксид N-метилпіролідину. Середній загальний кліренс – 120 мл/хв. Цефепім виділяється нирками, головним чином шляхом гломерулярної фільтрації. Середній нирковий кліренс становить 110 мл/хв. В сечі визначається приблизно 85 % введеної дози у незміненому стані, 1 % N-метилпіролідину, приблизно 6,8 % оксиду N-метилпіролідину та приблизно 2,5 % епімеру Цефепіму. Період напіввиведення в середньому становить приблизно 2 години. У добровольців, які одержували дози до 2 г внутрішньовенно з інтервалом 8 годин протягом 9 днів, не спостерігалася кумуляція препарату в організмі.

Для хворих старше 65 років з нормальною функцією нирок непотрібне коригування дози Цефепіму, незважаючи на меншу величину ниркового кліренсу порівняно з таким у молодих хворих.

У хворих з порушеннями функцій нирок збільшується період напіввиведення. У середньому період напіввиведення Цефепіму при проведенні гемодіалізу становить 13 годин, при проведенні перитонеального діалізу – 19 годин.

Фармакокінетика Цефепіму у хворих з порушеннями функції печінки не змінена. Коригування дози для таких хворих не потрібно.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до світло-жовтого кольору.

Несумісність.

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

Термін придатності. 2 роки.

Приготований розчин слід застосовувати одразу.

Умови зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 500 мг або 1 г, або 2 г препарату у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Аджіо Фармас'ютикалс Лтд.

Місцезнаходження. А-38, Нанджіот Індастріал Естейт, Мумбаї - 400 072, Індія.