

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КЕФПІМ
(KEFRIME)

Склад:

діюча речовина: сеферіме;

1 флакон містить цефепіму 1000 мг у вигляді цефепіму гідро хлориду;

допоміжна речовина: L-аргінін.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорини. 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;
- септицемія.

Емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою.

Профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

Діти.

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

Противоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату або цефалоспоринів, пеніцилінів та інших бета-лактамних антибіотиків.

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 Кефпіму 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 Кефпім. 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 Кефпім з наступним введенням метронідазолу.

Порушення функції нирок. У хворих із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) доза препарату Кефпім 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 - 50	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
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:

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

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

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 Кефпімом, 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. Кефпім 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 Кефпім призначають, як дорослим.

Введення препарату. Кефпім 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 Кефпім 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. Кефпім можна розчиняти 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 одержаного розчину (мл)	Приблизна концентрація Кефпіму (мг/мл)
Внутрішньовенне введення 1 г/флакон	10	11,4	90
Внутрішньом'язове введення 1 г/флакон	3	4,4	230

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

Побічні реакції.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Реакції підвищено чутливості: свербіж, кропив'янка, анафілаксія, в тому числі анафілактичний шок.

З боку травного тракту: нудота, блювання, кандидоз ротової порожнини, діарея, коліт (у тому числі псевдомембранозний, біль у животі, запор, кандидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезія, енцефалопатії (втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома), епілептоформні напади, міоклонія.

З боку серцево-судинної системи: вазодилатація.

З боку дихальної системи: розлади дихання.

З боку сечостатевої системи: генітальний свербіж, ниркова недостатність.

З боку системи крові: транзиторна лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз та тромбоцитопенія.

Інші: гарячка, вагініт, еритема.

Локальні реакції у місці введення препарату: при внутрішньовенному – флебіт та запалення; при внутрішньом'язовому – біль, запалення.

Лабораторні показники: збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, 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.

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.

Кефпім 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.

Застосовують дітям віком старше 1 місяця.

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 Кефпіму, 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 Кефпіму 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 Кефпіму і аміноглікозидів підвищується ризик ототоксичної дії останніх.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Кефпім – 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 *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 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 2 години (доза 1 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.

Середні концентрації цефепіму в плазмі (мкг/мл)

Доза Кефпіму	0,5 години	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 годин
1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4

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

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Приготовлені розчини препарату для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення можна зберігати протягом 24 годин при кімнатній температурі або 7 днів у холодильнику (2 - 8 °С).

Упаковка.

По 1000 мг порошку у флаконі; по 1 флакону у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження.

Оф.: Атланта Аркаде, Марол Чарч Роад, Андхері (Іст), Мумбай – 400059, Індія.