

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЦЕФЕПІМ
(CEFEPIM)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: цефепім; 1-[[[(6R,7R)-7-[2-(2-аміно-4-тіазоліл) гліоксиламідо]-2-карбоксі-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-3-іл] метил-1-метилпіролідину хлорид, 72-(Z)-(O-метилоксим), моногідрохлорид моногідрат;

основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до світло-жовтого кольору, без видимих домішок, добре розчинний у воді, розчин прозорий, від безбарвного до світло-жовтого кольору, має рН 4 - 6;

склад: 1 флакон містить цефепіму гідрохлориду у кількості, еквівалентній 1 г цефепіму;

допоміжна речовина: L-аргінін.

Форма випуску. Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

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

Фармакологічні властивості. Цефепім – β-лактамний цефалоспориновий антибіотик IV покоління широкого спектра дії для парентерального застосування. Чинить бактерицидну дію. Активний відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій, включаючи більшість штамів, стійких до аміноглікозидів або цефалоспоринових антибіотиків III покоління, таких як цефтазидим. Цефепім високостійкий до дії більшості β-лактамаз, швидко проникає у грамнегативні бактерії. Ступінь зв'язування Цефепіму з пеніцилінзв'язуючим білком РВР 3 значно перевищує спорідненість інших цефалоспоринових для парентерального застосування. Помірна спорідненість Цефепіму відносно РВР 1а та 1в також, імовірно, зумовлює ступінь його бактерицидної активності. Відношення МБК (мінімальна бактерицидна концентрація)/ МІК для Цефепіму становить менше 2 для більше ніж 80% ізолятів усіх чутливих грампозитивних і грамнегативних бактерій.

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

Цефепім активний стосовно нижченаведених мікроорганізмів.

Грампозитивні аероби

Staphylococcus aureus (включаючи штамми, що продукують β-лактамазу), *Staphylococcus epidermidis* (включаючи штамми, що продукують β-лактамазу), інші штамми стафілококів (включаючи *S. hominis*, *S. saprophyticus*), *Streptococcus pyogenes* (групи А), *Streptococcus agalactiae* (групи В), *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штамми із середньою стійкістю до пеніциліну - МІК від 0,1 до 0,3 мкг/мл), інші – β-гемолітичні стрептококи (груп С, G, F), *S. bovis* (група D), *S. viridans*, *Enterococcus faecalis*, а також стафілококи, які резистентні до метициліну, стійкі 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. ozenae*), *Enterobacter* spp. (включаючи *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*), *Proteus* spp. (включаючи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *Acinetobacter calcoaceticus* (включаючи підвиди *Anitratus*, *Iwoffii*), *Aeromonas hydrophila*, *Campylobacter jejuni*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *H. influenzae* (включаючи штамми, що продукують β-лактамазу), *H. parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Legionella* spp., *Morganella morganii*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (включаючи штамми, що продукують β-лактамазу),

Neisseria gonorrhoeae (включаючи штами, що продукують β -лактамазу), *N. meningitidis*, *Providencia* spp. (включаючи *P. rettgeri*, *P. stuartii*), *Salmonella* spp., *Serratia* (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*), *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*. Неактивний щодо багатьох штамів *Xanthomonas* (*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. Цефепім повністю всмоктується після внутрішньом'язового введення. Середні концентрації Цефепіму у плазмі крові у дорослих здорових людей 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
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
---------	------	------	------	------	-----	-----

Терапевтичні концентрації Цефепіму досягаються у сечі, жовчі, перитонеальній рідині, бронхіальному слизовому секреті, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі.

Період напіввиведення Цефепіму з організму становить близько 2 годин і не залежить від дози в інтервалі 250 мг - 2 г. При дозуванні до 2 г внутрішньовенно з інтервалом 8 годин протягом 9 днів не спостерігалось кумуляції препарату в організмі.

Цефепім метаболізується в N-метилпіролідін, який швидко перетворюється у відповідний N-оксид. Цефепім виділяється головним чином шляхом гломерулярної фільтрації (загальний кліренс препарату становить близько 120 мл/хв, середній нирковий кліренс - 110 мл/хв). У сечі виявляється приблизно 80-85% дози у вигляді незміненого Цефепіму,

1% N-метилпіролідину, близько 6,8% оксиду N-метилпіролідину та близько 2,5% епімеру Цефепіму. Зв'язування Цефепіму з білками плазми становить менше 19% і не залежить від концентрації препарату в сироватці крові.

Для пацієнтів старше 65 років з нормальною функцією нирок не потрібно коригування дози препарату.

У хворих з *нирковою недостатністю* період напіввиведення Цефепіму збільшується, при цьому спостерігається лінійна залежність між загальним кліренсом препарату та кліренсом креатиніну. Період напіввиведення у хворих із тяжкими порушеннями функції нирок, що потребують лікування гемодіалізом, становить 13 годин, а при безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі - 19 годин. Для хворих з аномальною функцією нирок доза повинна підбиратись індивідуально.

Фармакокінетика Цефепіму у хворих з *порушеною функцією печінки* суттєво не змінюється, тому коригування дози для таких хворих не потрібно.

Діти. Дослідження фармакокінетики Цефепіму проводили серед дітей віком від 2 місяців до 11 років

після одноразового введення або декількох введень препарату кожні 8 годин ($n=29$) і кожні 12 годин ($n=13$). Після одноразової внутрішньовенної ін'єкції загальний кліренс із організму та об'єм розподілу в стаціонарному стані в середньому становив 3,3 (1,0) мл/хв/кг і 0,3 (0,1) л/кг відповідно. Виділення незміненого Цефепіму із сечею становило 60,4 (30,4)% від введеної дози, а середній нирковий кліренс становив 2,0 (1,1) мл/хв/кг. Вік і стать пацієнтів (25 хлопчиків і 17 дівчат) суттєво не впливав на загальний кліренс препарату із організму та об'єм розподілу з урахуванням поправки на масу тіла кожного. У разі введення дози Цефепіму 50 мг/кг кожні 12 годин ($n=13$) кумуляції препарату не відмічалася, тоді як C_{max} , площа під кривою AUC і $t_{1/2}$ збільшувалися приблизно на 15% у стаціонарному стані при введенні згідно зі схемою 50 мг/кг кожні 8 годин. Експозиція Цефепіму у дітей після внутрішньовенного введення дози 50 мг/кг подібна до експозиції у дорослих після внутрішньовенної дози 2 г. Після внутрішньом'язового введення максимальна концентрація Цефепіму у плазмі крові у рівноважному стані становила у середньому 68 мкг/мл за медіану 0,75 годин. Через 8 годин після внутрішньом'язового введення концентрація Цефепіму у плазмі крові у середньому становила 6 мкг/мл. Абсолютна біодоступність Цефепіму після внутрішньом'язової ін'єкції становила у середньому 82%.

Через неможливість провести ідентифікацію збудника інфекції та визначити його чутливість до антибіотиків або за браком часу Цефепім можна застосовувати як емпіричну терапію, тому що він має широкий спектр антибактеріальної дії. У хворих із ризиком змішаної аеробно-анаеробної інфекції до ідентифікації збудника можна починати лікування Цефепімом у комбінації з антианаеробним препаратом.

Показання для застосування. Інфекції, спричинені чутливими до Цефепіму мікроорганізмами, а саме:

- інфекції дихальних шляхів (включаючи госпітальну та негоспітальну пневмонію, гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інтраабдомінальні інфекції (включаючи перитоніт та інфекції жовчних шляхів);
- інфекції сечових шляхів (як ускладнені, наприклад пієлонефрит, так і без ускладнень);
- гінекологічні інфекції;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- бактеріємія, септицемія;
- інфекції на фоні імунодефіциту (при фебрильній нейтропенії);
- бактеріальний менінгіт.

Спосіб застосування та дози. Звичайно дозування для дорослих становить 1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 12 годин. Звичайна тривалість лікування становить 7 - 10 днів. При тяжких і загрозливих для життя інфекціях призначають по 2 г через 8 – 12 годин, і тривалість лікування може подовжуватися.

Однак дозування і шлях введення варіюють залежно від чутливості мікроорганізмів-збудників, ступеня тяжкості інфекції, а також функціонального стану нирок хворого.

Рекомендації стосовно дозування Цефепіму для дорослих наведені в таблиці.

Інфекції сечових шляхів легкої та середньої тяжкості	500 мг - 1 г в/в або в/м	Кожні 12 год	Для
Інші інфекції легкої та середньої тяжкості	1 г в/в або в/м	Кожні 12 год	
Тяжкі інфекції	2 г в/в	Кожні 12 год	
Дуже тяжкі та загрозливі для життя інфекції	2 г в/в	Кожні 8 год	

профілактики інфекцій при хірургічних втручаннях за 60 хвилин до початку операції дорослим вводиться 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хвилин. По закінченні вводиться 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Не слід вводити ці препарати одночасно, систему для інфузії перед

введенням метронідазолу слід промити. Під час тривалих (понад 12 год) хірургічних операцій через 12 годин після першої дози рекомендується повторне введення рівної дози препарату Цефепім з подальшим введенням метронідазолу.

Діти від 1 до 2 місяців. Тільки за життєвими показаннями 30 мг/кг маси тіла через 12 або 8 годин.

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 інфекцій шкіри, пневмонії, а також у разі емпіричного лікування фебрильної нейтропенії становить 50 мг/кг через 12 годин. (хворим з фебрильною нейтропенією та бактеріальним менінгітом через 8 год). Звичайна тривалість лікування становить 7 - 10 днів, тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування.

Порушення функції нирок. Для хворих з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) доза препарату повинна бути скоригована. Вихідна доза 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 адекватно тяжкості інфекції (див. попередню таблицю), коригування дози не потрібно			
>60	2 г кожні 8 год	2 г кожні 12 год	1 г кожні 12 год	1 г кожні 12 год
30 - 50	Коригування дози відповідно кліренса 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

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

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

Чоловіки:

Жінки: $\text{Кліренс креатиніну (мл/хв)} = \text{вищенаведене значення} \cdot 0,85.$

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

Дітям при порушеній функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями, як показано вище у таблиці.

ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТУ. Цефепім можна вводити внутрішньовенно або за допомогою глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у сідничний м'яз.

Внутрішньовенне введення. Внутрішньовенний шлях введення кращий для хворих з тяжкими або

загрозливими для життя інфекціями. При внутрішньовенному способі введення препарат 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. Розчиняють у 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 об'ємах, що наведені в таблиці.

Шлях введення	Об'єм розчину для розведення, мл	Приблизний об'єм одержаного розчину, мл	Приблизна концентрація цефепіму, мг/мл
В/в	10	11,3	100
В/м	2,4	3,6	280

Як і інші парентеральні лікарські препарати, приготовлені розчини препарату перед введенням повинні перевірятися на відсутність механічних включень.

Побічна дія. Цефепім звичайно добре переноситься, побічні ефекти зустрічаються рідко, з частотою 0,1–1%.

Можливі такі побічні ефекти: алергічні реакції (анафілаксія, шкірні висипання, свербіж, гарячка), гастроінтестинальні (нудота, блювання, стоматит, запор, біль у животі, диспепсія, діарея, коліт, включаючи псевдомембранозний), кардіоваскулярні (вазодилатація, біль у грудях, тахікардія), респіраторні (кашель, біль у горлі, задишка), з боку центральної нервової системи (головний біль, запаморочення, безсоння, парестезії, неспокій, судоми), інші (астенія, пітливість, вагініт, периферичні набряки, болі в спині). Гепатит і холестатична жовтуха зустрічаються дуже рідко. Енцефалопатія, напади, міоклонія та/чи порушення функції нирок були відмічені у пацієнтів з нирковою недостатністю, які отримували некоректні дози Цефепіму.

Рідко можливі відхилення показників лабораторних аналізів, такі як збільшення рівня АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази, загального білірубину, анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, збільшення протромбінного часу або парціального тромбластинового часу, позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу, збільшення азоту сечовини крові та/чи креатиніну сироватки, лейкопенія і нейтропенія мають транзиторний характер.

Місцеві реакції у місці внутрішньовенного вливання (флебіти і запалення) та при в/м введенні зустрічаються рідко.

Протипоказання. Підвищена чутливість до цефепіму або L-аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового ряду, пеніцилінів та інших β-лактамних антибіотиків.

Передозування. У випадках значного перевищення рекомендованих доз, особливо у хворих з порушеною функцією нирок, застосування гемодіалізу прискорює видалення Цефепіму з організму; перитонеальний діаліз малоефективний.

Особливості застосування. Обережно призначати хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські препарати. Не призначати, якщо в анамнезі спостерігалися реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорини, пеніциліни або інші β-лактамні антибіотики. При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити. Тяжкі реакції гіперчутливості негайного типу потребують застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

Антибіотики широкого спектра дії, особливо при тривалому застосуванні, можуть спричинювати

псевдомембранозний коліт, тому слід звертати увагу на виникнення діареї під час лікування препаратом. Легкі форми коліту можуть минати після закінчення терапії, помірні або тяжкі стани можуть потребувати спеціального лікування.

Вагітність і лактація. Дослідження на тваринах продемонстрували відсутність впливу на репродуктивну функцію і будь-якого шкідливого впливу на плід, однак адекватних і добре контрольованих досліджень по застосуванню препарату у вагітних жінок не проводилося. Препарат слід застосовувати в період час вагітності під ретельним наглядом лікаря. Цефепім проникає у жіноче грудне молоко в дуже низьких концентраціях, однак у період лактації його слід застосовувати з обережністю.

Застосування у педіатрії. Безпека та ефективність застосування Цефепіму при лікуванні неускладнених та ускладнених інфекцій сечових шляхів (включаючи пієлонефрит), неускладнених інфекцій шкіри, пневмонії, а також при емпіричному лікуванні нейтропенічної гарячки були встановлені адекватними і добре контрольованими дослідженнями для вікових груп від 1 місяців до 16 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Застосовуючи одночасно високі дози аміноглікозидів, слід ретельно контролювати функцію нирок через потенційну нефротоксичність та ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків. Нефротоксичність відмічалася при одночасному застосуванні з діуретиками типу фуросемід.

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.

Цефепім у концентрації 1 - 40 мг/мл сумісний з такими парентеральними розчинами, як 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.

Умови та термін зберігання. Зберігати у захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі 15 -25°C.

Приготовлені розчини препарату для в/м і в/в введення можна зберігати протягом 24 годин при кімнатній температурі або 7 днів у холодильнику (2 - 8 C).

Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Флакон, що містить 1 г порошку для приготування розчину для ін'єкцій, у картонній пачці.

Виробник. „Алембик Лімітед”, Індія.

Адреса. Алембик Роад, Вадодара-390003, Індія.