

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування рецептурного препарату
ЦЕФЕПІМ
(CEFEPIM)

Склад:

Діюча речовина: Cefepim;

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

допоміжна речовина: L-аргінін.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- 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;
- септицемія;
- фебрильна нейтропенія);
- бактеріальний менінгіт.

Протипоказання. Підвищена чутливість до цефепіму або L-аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового ряду, пеніцилінів та інших β-лактамних антибіотиків, годування груддю, дитячий вік до 1 місяця.

Спосіб застосування та дози. Перед початком застосування проводять шкірний тест на переносимість препарату і лідокаїну. 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 продовжуватися.

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 - 1г внутрішньо-венно або внутрішньо-м'язово	Кожні 12 год	Для
Інші інфекції легкої та середньої тяжкості	1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	Кожні 12 год	
Тяжкі інфекції	2 г внутрішньовенно	Кожні 12 год	
Дуже тяжкі та загрозливі для життя інфекції	2 г внутрішньовенно	Кожні 8 год	

профілактики інфекцій при хірургічних втручаннях за 60 хвилин до початку операції дорослим вводиться 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хвилин. Після закінчення операції 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 з наступним введенням метронідазолу.

Діти.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Від 1 до 2 місяців. Призначається тільки за життєвими показаннями у дозі 30 мг/кг маси тіла через 12 або 8 годин.

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

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, коригування дози не потрібно (звичайне дозування, адекватне тяжкості інфекції (див. попередню таблицю))			
>60	2 г кожні 8 год	2 г кожні 12 год	1 г кожні 12 год	500 г кожні 12 год
30 - 50	Коригування дози відповідно 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. За 3 години з організму виділяється приблизно 68 % дози препарату. Після завершення 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 між дозами.

Порядок застосування. Цефепім вводиться внутрішньовенно або за допомогою глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у сідничний м'яз.

Внутрішньовенне введення. Внутрішньовенний шлях введення застосовується переважно 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 декстрози 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
Внутрішньовенно	10	11,3	100
Внутрішньом'язово	2,4	3,6	280

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

Побічні реакції. Цефепім звичайно добре переноситься, однак можливі такі побічні ефекти: алергічні реакції (анафілаксія, шкірні висипання, свербіж, підвищення температури), гастроінтестинальні (нудота, блювання, стоматит, запор, біль у животі, диспепсія, діарея, коліт, включаючи псевдомембранозний), кардіоваскулярні (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.

Не часто можливі відхилення показників лабораторних аналізів, такі як збільшення рівня печінкових ферментів, лужної фосфатази, загального білірубину, анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, збільшення протромбінового 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

Передозування. Симптоми. У випадках значного перевищення рекомендованих доз, особливо у хворих з порушеною функцією нирок посилюються прояви побічної дії.

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 в період вагітності або годування груддю. Оскільки адекватних і добре контрольованих досліджень по застосуванню препарату у вагітних жінок не проводилося, препарат слід застосовувати в період час вагітності під ретельним наглядом лікаря і лише за життєвими показаннями.

Цефепім проникає у жіноче грудне молоко в дуже низьких концентраціях, однак у період лактації на період лікування годування необхідно припинити

Діти. 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 місяця до 16 років.

Особливості застосування. Обережно призначають хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські препарати. Не призначають, якщо в анамнезі спостерігалися реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорини, пеніциліни або інші β-лактамі 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. Може розвиватися суперінфекція.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Застосовуючи одночасно з цефепімом 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 взаємодії, не слід одночасно вводити препарат з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі необхідності сумісного застосування цефепіму 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 Рінгера з лактатом і 5% розчином декстрази для ін'єкцій.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. 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 1a та 1b також, імовірно, зумовлює ступінь його бактерицидної активності. Відношення МБК (мінімальна бактерицидна концентрація)/ МБК для Цефепіму становить менше 2 для більше ніж 80% ізолятів усіх чутливих грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефепім пригнічує синтез ферментів стінки бактеріальної клітини, має широкий спектр дії щодо різних грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефепім високостійкий до гідролізу більшістю β -лактамаз, має малу спорідненість до β -лактамаз (таких, що кодуються хромосомними генами) і швидко проникає до грамнегативної бактеріальної клітини. Цефепім активний щодо таких мікроорганізмів: *грампозитивні аероби*: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу), *Staphylococcus epidermidis* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу), інші штами стафілококів (включаючи *S. hominis*, *S. 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/мол), інші — β -гемолітичні стрептококи (груп С, G, F), *S. bovis* (група D), стрептококи групи *S. viridans*. Більшість штамів ентерококів, наприклад: *Enterococcus faecalis*, а також стафілококи, 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. ozaenae*), *Enterobacter* spp. (включаючи *E. cloacae*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*), *Proteus* spp. (включаючи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *Acinetobacter calcoaceticus* (включаючи підвиди *Anitratus*, *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 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* і інші мікроорганізми ротової порожнини, що відносяться до *Bacteroides*), *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp. Цефепім неактивний відносно *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.

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

Середні концентрації цефепіму в плазмі, (мкг/мл)

Добре проникає у всі середовища організму людини, створюючи терапевтичні концентрації у сечі, жовчі, перитонеальній рідині, бронхіальному слизовому секреті, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі. При запаленні мозкових оболонок проходить через ГЕБ. У процесі метаболізму утворюється N-метилпіролідін, що швидко перетворюється в метилпіролідін-N-оксид. Виводиться в основному нирками шляхом клубочкової фільтрації. З сечею виводиться до 85% дози в незміненому вигляді, приблизно 1% у вигляді N-метилпіролідину, приблизно 6,8% оксиду N-метилпіролідину та приблизно 2,5% епімеру цефепіму. Частково екскретується з грудним молоком. Період напіввиведення Цефепіму з організму здорової людини становить приблизно 2 години та не залежить від дози (у інтервалі 250 мг — 2 г). При застосуванні препарату у дозах до 2 г внутрішньовенно, з інтервалом 8 годин, протягом 9 днів не було відмічено ефекту кумуляції препарату в організмі. Середній нирковий кліренс у молодому віці становить 110 мл/хв і підвищується у літніх людей. 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.

Зв'язування цефепіму з білками плазми становить менше 19% і не залежить від концентрації препарату в сироватці крові.

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 відмічалось, тоді як максимальна концентрація (C_{max}), площа під кривою AUC і період напіввиведення ($T_{1/2}$) 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%. У випадках неідентифікованих інфекцій цефепімом можна застосовувати як емпіричну терапію, у хворих із ризиком змішаної аеробно-анаеробної інфекції, до отримання результатів ідентифікації збудника, можна починати лікування цефепімом у комбінації з антианаеробним препаратом.

Фармацевтичні характеристики:

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

Несумісність. Не відома.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у сухому, захищеному від світла недоступному для дітей місці. Термін придатності свіжоприготовленого розчину – не більше 1 доби при зберіганні при кімнатній температурі (15-30 °С) та не більше 7 діб при зберіганні в холодильнику (2 - 8 °С).

Упаковка. По 1 г у флакон, № 1 або № 5 у коробку картонну.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Лайф», Україна.

Місцезнаходження.

79040, м. Львів, вул. Д. Апостола, 2.