

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

діюча речовина: ceferime;

1 флакон містить цефепіму 500.0 мг або 1000.0 мг

(у вигляді суміші цефепіму гідрохлориду та L-аргініну).

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

-лактамі антибіотики. Код АТС J01D A24.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Інфекції нижніх дихальних шляхів, включаючи пневмонію і бронхіт.

Інфекції сечових шляхів (як ускладнені, наприклад пієлонефрит, так і без ускладнень).

Інфекції шкіри та м'яких тканин.

Інтраабдомінальні інфекції, включаючи перитоніт та інфекції жовчних шляхів.

Гінекологічні інфекції.

Септицемія.

Фебрильна нейтропенія.

Бактеріальний менінгіт.

Противоказання.

Підвищена чутливість до цефепіму або L-аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового ряду, пеніцилінів або інших -лактамічних антибіотиків.

Спосіб застосування та дози.

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 більш тривалого лікування.

Однак дозування і шлях введення слід варіювати 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, легкі та середньої тяжкості	500 мг -1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	кожні 12 годин
Інші інфекції, легкі 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 можливих інфекцій при проведенні хірургічних операцій. 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 Цефепімом. 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 Цефепіму з наступним введенням метронідазолу.

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

Діти 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), при 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.

Порушення функції нирок. Хворим із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дозу Цефепіму слід відкоригувати. Вихідна доза препарату повинна бути такою ж, як і для хворих із нормальною функцією нирок. Рекомендовані підтримуючі дози цефепіму наведені в таблиці.

Кліренс креатиніну (мл/хв.)	Підтримуючі дози, що рекомендуються			
> 60	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 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

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

чоловіки:

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

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

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. По завершенні кожного сеансу діалізу необхідно вводити повторну дозу, яка 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 зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями, як вказано вище у таблиці.

Введення препарату. Цефепім можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово у велику м'язову масу (наприклад, у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза – gluteus maximus).

Внутрішньовенне введення. Внутрішньовенний шлях введення кращий для хворих із тяжкими або загрозливими для життя інфекціями.

При внутрішньовенному введенні 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 хв або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Цефепім можна розчиняти 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.

Шлях введення	Об'єм розчину для розведення, мл	Приблизний об'єм одержаного розчину, мл	Приблизна концентрація цефепіму, мг/мл
Внутрішньовенне введення			
500 мг/флакон	5	5,6	100
1 г/флакон	10	11,3	100
Внутрішньом'язове введення:			
500 мг/флакон	1,3	1,8	280
1 г/флакон	2,4	3,6	280

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

Для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників) і визначення чутливості до цефепіму варто зробити відповідні тести.

Побічні реакції.

Цефепім зазвичай переноситься добре, побічні ефекти зустрічаються рідко, з частотою 0,1 - 1 %.

Алергічні реакції: висипи, свербіж, підвищення температури, гарячка, анафілаксія.

Травний тракт: пронос, нудота, блювання, запор, біль у животі, диспепсія, стоматит, коліт (включаючи псевдомембранозний).

Серцево-судинна система: біль у грудях, вазодилатація, тахікардія.

Дихальна система: кашель, біль у горлі, задишка.

Центральна нервова система: головний біль, запаморочення, безсоння, парестезії, неспокій, сплутаність свідомості, судоми.

Інші: астенія, підвищена пітливість, вагініт, периферичні набряки, болі в спині.

Гепатит і холестатична жовтуха зустрічаються дуже рідко. Енцефалопатія, міоклонія та/або 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 аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази, загального білірубину, анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, збільшення протромбінового часу або парціального тромбластинового часу (ПТТ), позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу, збільшення азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки, лейкопенія і нейтропенія мають транзиторний характер.

Місцеві реакції у місці внутрішньовенного вливання (флебіти і запалення) та при внутрішньом'язовому введенні зустрічаються рідко.

Передозування.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводилися. Тому препарат застосовують тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Цефепім проникає у грудне молоко в дуже низьких концентраціях. Тому в період годування груддю препарат застосовують тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

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 була встановлена для вікових груп від 1 місяця до 16 років. Доцільність застосування цефепіму в цих вікових групах підтверджується результатами адекватних і добре контрольованих досліджень

Особливості застосування.

З обережністю призначають Цефепім хворим з будь-якими формами алергії, особливо на лікарські препарати. Не призначати, якщо в анамнезі спостерігалися реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорины, пеніциліни або інші β -лактамі антибіотики. При виникненні алергічної реакції застосування препарату варто припинити. Тяжкі реакції гіперчутливості негайного типу можуть вимагати застосування адреналіну та інших форм терапії.

При застосуванні практично всіх антибіотиків широкого спектра дії повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту. Тому важливо зважити на можливість виникнення цієї патології під час лікування препаратом. Легкі форми коліту можуть минати після припинення прийому препарату; помірні або тяжкі стани можуть потребувати спеціального лікування.

Як і у випадку з іншими антибіотиками, застосування препарату може призводити до колонізації нечутливою мікрофлорою. При розвитку суперінфекцій під час лікування необхідне застосування відповідних заходів.

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

Оскільки під час лікування можуть виникати побічні реакції з боку центральної нервової системи, слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосовуючи високі дози аміноглікозидів одночасно з Цефепімом, слід ретельно контролювати функцію нирок через потенційну нефротоксичність та ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків. Нефротоксичність відмічалася після одночасного застосування з діуретиками, такими як фуросемід.

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії, не слід одночасно застосовувати цефепім з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі одночасного застосування із зазначеними препаратами слід вводити кожний антибіотик окремо.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Цефепім – β -лактаміний 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, 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 щодо РВР 1a та 1b також зумовлює ступінь його бактерицидної активності. Відношення МБК (мінімальна бактерицидна концентрація)/МІК для цефепіму становить менше 2 для більш ніж 80 % ізолятів усіх чутливих грампозитивних і грамнегативних бактерій.

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 у відношенні β -лактамаз, що кодуються хромосомними генами, і швидко проникає в грамнегативні бактеріальні 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 з середньою стійкістю до пеніциліну МІК від 0,1 до 0,3 мкг/мл), інші α -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*

(включаючи підродино *Anitratius*, *Iwoffii*), *Aeromonas hydrophila*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter spp.* (включаючи *C. diversus*, *C. freundii*), *Campylobacter jejuni*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *H. influenzae* (включаючи штами, що продукують -лактамазу), *H. Parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Legionella spp.*, *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis (Branhamella) catarrhalis* (включаючи штами, що продукують -лактамазу), *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують -лактамазу), *N. meningitidis*, *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 (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 пацієнтів після одноразового внутрішньовенного (в/в) і внутрішньом'язового (в/м) введення наведені у таблиці.

Середні концентрації цефепіму в плазмі (мкг/мл):

Доза цефепіму	0,5 години	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 годин
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, слизовому секреті бронхів, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі.

Період напіввиведення цефепіму з організму становить близько 2 годин і не залежить від дози в межах 250 мг - 2 г. При дозі 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. Цефепім виділяється, головним чином, шляхом гломерулярної фільтрації (загальний кліренс цефепіму становить приблизно 120 мл/хв, середній нирковий кліренс – 110 мл/хв). У сечі виявляється приблизно 80 - 85 % дози у вигляді незмінного цефепіму, 1 % N-метилпіролідину, близько 6,8 % оксид 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.

Хворим віком старше 65 років з нормальною функцією нирок не потрібне 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 в хворих із тяжкими порушеннями функції нирок, що потребують лікування гемодіалізом, становить 13 годин, а при безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі – 19 годин. У хворих із аномальною функцією нирок дозу слід підбирати індивідуально.

Фармакокінетика цефепіму в хворих із порушеною функцією печінки або муковісцидозом не змінена. Коригування дози для таких хворих не потрібне.

Діти. Дослідження фармакокінетики цефепіму проводили серед дітей віком від 2-х 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 незмінного цефепіму з 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) кумуляція препарату не відзначалася, у той час як максимальна концентрація в плазмі, площа під кривою і період напіввиведення збільшувалися приблизно на 15 % у стаціонарному стані в разі введення 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, оскільки 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.

Фармацевтичні характеристики:

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

Несумісність.

Несумісний з розчинами, що містять інші антибіотики.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 500.0мг або 1000.0 мг препарату у флаконі; по 1 флакону в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Нектар Лайфсайнсз Лімітед.

NECTAR LIFESCIENCES LIMITED.

Місцезнаходження.

(Unit VI) Bhatoli Kalan, Baddi, Solan-173205, India.