

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ЦЕФЕПІМ АСТРА

#### **Склад:**

діюча речовина: сеферіме;

1 флакон містить цефепіму гідрохлориду еквівалентно цефепіму 500 мг або 1000 мг;

допоміжна речовина: L-аргінін.

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

**Основні фізико-хімічні властивості:** порошок від білого до жовтуватого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші β-лактамні антибіотики. Цефалоспорины четвертого покоління. Цефепім.

Код АТХ J01D E01.

#### **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка*

Клінічний досвід

Безпеку та ефективність цефепіму для емпіричного лікування пацієнтів із фебрильною нейтропенією оцінювали у двох багатоцентрових рандомізованих клінічних дослідженнях. У 317 пацієнтів порівнювали монотерапію цефепімом (у дозі 2 г внутрішньовенно кожні 8 годин) з монотерапією цефтазидимом (у дозі 2 г внутрішньовенно кожні 8 годин).

Характеристики оцінюваної популяції пацієнтів наведені в таблиці нижче.

Демографічні дані пацієнтів (лише перший епізод)

	Цефепім	Цефтазидим
Разом	164	153
Середній вік (у роках)	56,0 (діапазон 18–82)	55,0 (діапазон 16–84)
Чоловіки	86 (52 %)	85 (56 %)
Жінки	78 (48 %)	68 (44 %)
Лейкемія	65 (40 %)	52 (34 %)
Інші гематологічні злоякісні пухлини	43 (26 %)	36 (24 %)

Солідні пухлини	54 (33 %)	56 (37 %)
Медіана абсолютної кількості нейтрофілів (клітин/мкл)	20,0 (діапазон 0–500)	20,0 (діапазон 0–500)
Середня тривалість нейтропенії (у днях)	6,0 (діапазон 0–39)	6,0 (діапазон 0–32)
Постійний венозний катетер	97 (59 %)	86 (56 %)
Профілактична антибіотикотерапія	62 (38 %)	64 (42 %)
Трансплантація кісткового мозку	9 (5 %)	7 (5 %)
САТ* < 90 мм рт. ст. на початковому рівні	7 (4 %)	2 (1 %)

\*САТ — систолічний артеріальний тиск.

Показники клінічної відповіді наведені в таблиці нижче. За всіма критеріями вимірювання цефепім був терапевтично еквівалентним цефтазидиму.

Зведені показники відповіді при емпіричному лікуванні фебрильної нейтропенії

Критерії вимірювання	% відповіді	
	Цефепім (n = 164)	Цефтазидим (n = 153)
Первинний епізод, завершений без зміни схеми лікування, без нового фебрильного епізоду або інфекції, 51 з пероральною антибіотикотерапією, яка була дозволена до кінця лікування		55
Первинний епізод, завершений без зміни схеми лікування, без нового фебрильного епізоду або інфекції, 34 без пероральної антибіотикотерапії після завершення лікування		39
Ступінь виживання з будь-якими змінами дозволеного лікування	93	97
Первинний епізод, завершений без зміни схеми лікування, з пероральною антибіотикотерапією, дозволеною до завершення лікування	62	67
Первинний епізод, завершений без зміни схеми лікування і без пероральної антибіотикотерапії після лікування	46	51

Даних, які демонструють ефективність монотерапії цефепімом для пацієнтів із підвищеним ризиком тяжких інфекцій (включно з пацієнтами з нещодавною трансплантацією кісткового мозку в анамнезі, артеріальною гіпотензією на початку лікування або із супутніми злоякісними гематологічними пухлинами і тяжкою чи тривалою нейтропенією), недостатньо. Немає даних щодо пацієнтів із септичним шоком.

#### Межові значення мінімальної інгібувальної концентрації цефепіму

Межові значення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) цефепіму, визначені Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST):

Мікроорганізми	Межові значення (мг/л)	
	Чутливі	Резистентні
<i>Aeromonas spp.</i>	≤ 1	> 4
<i>Enterobacteriales</i>	≤ 1	> 4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 4
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,001	> 8

<i>Staphylococcus spp.</i>	Примітка <sup>1</sup>	Примітка <sup>1</sup>
<i>Streptococcus spp.</i> (групи А, В, С і G)	Примітка <sup>2</sup>	Примітка <sup>2</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococci</i> групи <i>Viridans</i>	≤ 0,5	> 0,5

<sup>1</sup>Чутливість стафілококів до цефалоспоринів визначається на основі чутливості до цефокситину.

<sup>2</sup>Чутливість стрептококів груп А, В, С та G до цефалоспоринів визначається на основі чутливості до бензилпеніциліну.

### Спектр антибактеріальної активності цефепіму

Поширеність набутої резистентності деяких видів бактерій може відрізнятися залежно від географічного регіону та змінюватися з часом. Тому корисно мати інформацію про поширеність місцевої резистентності, особливо для лікування тяжких інфекцій.

Нижченаведені дані можуть слугувати лише орієнтовним показником імовірної чутливості бактеріального штаму до цефепіму.

#### Чутливі види

Грампозитивні аероби: *Staphylococcus Meti-S*, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*.

Грамнегативні аероби: *Acinetobacter baumannii*, *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter freundii*,

*Citrobacter koseri*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Neisseria*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*.

Анаероби: *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*.

#### Помірно чутливі види бактерій (середня чутливість *in vitro*)

Грамнегативні аероби: *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Резистентні види бактерій

Грампозитивні аероби: ентерококи, *Listeria*, *Staphylococcus* (резистентні до метициліну\*).

Грамнегативні аероби: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Анаероби: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*.

\* Резистентність до метициліну серед стафілококів становить приблизно від 30 до 50 % і зустрічається переважно в медичних закладах.

### Фармакокінетика

Фармакокінетика цефепіму лінійна в діапазоні доз 250 мг — 2 г при внутрішньовенному введенні і 500 мг — 2 г при внутрішньом'язовому введенні та незмінна протягом усього періоду терапії.

## Абсорбція

Після внутрішньом'язового введення абсорбція відбувається швидко та повністю.

## Розподіл

Середні концентрації цефепіму у плазмі крові у дорослих чоловіків після одноразового 30-хвилинного внутрішньовенного (в/в) / внутрішньом'язового (в/м) введення наведені в таблиці нижче.

Середні концентрації цефепіму у плазмі крові (мкг/мл)

Доза цефепіму	0,5 години	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 годин
250 мг в/в	20,1	10,9	5,9	2,6	0,5	0,1
500 мг в/в	38,2	21,6	11,6	5	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	6,9	1,9	0,7
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4
2 г в/м	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Концентрації цефепіму у тканинах і біологічних рідинах організму наведені в таблиці нижче.

Середня концентрація цефепіму у тканинах і біологічних рідинах

Тканини або біологічні рідини	Доза / спосіб введення	Вибірка: середній інтервал часу (год)	Середня концентрація у тканині (мкг/г), біологічній рідині (мкг/мл)	Середня концентрація у плазмі крові (мкг/мл)
Сеча	500 мг в/в	0-4*	292	4,9**
	1 г в/в	0-4*	926	10,5**
	2 г в/в	0-4*	3120	20,1**
Жовч	2 г в/в	9	11,2	9,2
Перитонеальна рідина	2 г в/в	4,4	18,3	24,8
Інтерстиціальна рідина	2 г в/в	1,5	81,4	72,5
Слизова оболонка бронхів	2 г в/в	4,8	24,1	40,4
Апендикс	2 г в/в	5,7	5,2	17,8
Жовчний міхур	2 г в/в	9,6	8,1	8,5

\* Сеча збирається протягом перших 4 годин після застосування.

\*\* Плазма взята через 4 години після ін'єкції.

Розподіл цефепіму у тканинах не змінюється в діапазоні доз 250 мг — 2 г. Середній об'єм розподілу в рівноважному стані становить 18 літрів. Середній період напіввиведення — 2 години. Накопичення цефепіму не спостерігалось у пацієнтів, які приймали дозу 2 г внутрішньовенно кожні 8 годин протягом 9 днів. Зв'язування з білками крові — нижче 19 % і не залежить від концентрації цефепіму у плазмі крові. Період напіввиведення більш тривалий у пацієнтів з нирковою недостатністю.

## Метаболізм

Цефепім погано метаболізується. Приблизно 7 % від прийнятої дози перетворюється на оксид N-метилпіролідину та виводиться із сечею.

### Виведення

Середній загальний кліренс становить 120 мл/хв. Середній загальний нирковий кліренс цефепіму становить 110 мл/хв, його елімінація відбувається переважно шляхом клубочкової фільтрації. 85 % введеної дози виводиться у незміненому вигляді із сечею. Після внутрішньовенного введення 500 мг цефепіму його концентрація у плазмі крові нижча рівня кількісного визначення через 12 годин, у сечі — через 16 годин. Середня концентрація в сечі через 12-16 годин після введення становить 17,8 мкг/мл. Після внутрішньовенного введення 1 або 2 г середня концентрація в сечі у часовому проміжку 12-24 години становить 26,5 та 28,8 мкг/мл відповідно. Через 24 години концентрація цефепіму у плазмі крові нижча рівня кількісного визначення.

### Пацієнти з нирковою недостатністю

У пацієнтів із порушеннями функції нирок різного ступеня значно збільшується період напіввиведення цефепіму. Спостерігається лінійна кореляція між загальним кліренсом і кліренсом креатиніну у пацієнтів із порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Період напіввиведення цефепіму у пацієнтів, які перебувають на діалізі, становить 13-17 годин.

### Пацієнти з печінковою недостатністю

У пацієнтів із порушеннями функції печінки після одноразового введення 1 г цефепіму його фармакокінетика не змінювалася. Тому немає потреби змінювати режим дозування.

### Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку (> 65 років) з нормальною функцією нирок коригування дози не потрібне. Для пацієнтів із нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 50 мл/хв) дозу слід коригувати для компенсації нижчої швидкості виведення нирками (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»). Повідомляли про випадки оборотної енцефалопатії, здебільшого у пацієнтів із нирковою недостатністю, які отримували дози, вищі за рекомендовані, особливо у пацієнтів літнього віку (див. розділи «Побічні реакції» і «Передозування»).

### Діти віком від 2 місяців із масою тіла < 40 кг

Фармакокінетика цефепіму у дітей віком від 2 місяців із масою тіла < 40 кг не відрізняється від фармакокінетики у дорослих.

## **Клінічні характеристики**

### ***Показання***

Інфекції, спричинені чутливими до цефепіму мікроорганізмами:

Дорослі і діти з масою тіла > 40 кг

Застосовувати для лікування пацієнтів, які страждають на бактеріємію, пов'язану або потенційно пов'язану з однією із зазначених нижче інфекцій:

- інфекції нижніх дихальних шляхів, включно з тяжкою пневмонією;
- ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- епізоди гарячки у пацієнтів з нейтропенією.

Монотерапія цефепімом показана для емпіричного лікування пацієнтів із нейтропенічною гарячкою. Для пацієнтів з високим ризиком тяжких інфекцій (наприклад, для пацієнтів після нещодавньої трансплантації кісткового мозку, а також для пацієнтів з артеріальною гіпотензією, з основною злоякісною гематологічною пухлиною або з тяжкою чи тривалою нейтропенією) антимікробна монотерапія може бути недоцільною. Даних щодо ефективності монотерапії цефепімом для цих пацієнтів недостатньо (див. розділ «Фармакологічні властивості»);

- інфекції жовчовивідних шляхів.

## **Діти віком від 2 місяців із масою тіла $\leq 40$**

### **КГ**

- Епізоди гарячки у пацієнтів із нейтропенією, коли очікувана тривалість нейтропенії коротка.

Наявні клінічні дані щодо дітей не дозволяють рекомендувати застосування цефепіму як монотерапії.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів.

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

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***

#### **Бактеріостатичні антибіотики**

Супутнє лікування бактеріостатичними антибіотиками може впливати на дію  $\beta$ -лактамних антибіотиків.

#### **Специфічні проблеми, пов'язані з дисбалансом міжнародного нормалізованого відношення**

Повідомляли про підвищення активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримували антибіотики. До факторів ризику належать виражений інфекційний або запальний характер захворювання, похилий вік і тяжкий загальний стан пацієнта. За цих обставин важко відрізнити вплив самої інфекції від впливу її лікування на міжнародне нормалізоване

відношення (МНВ). Найчастіше з цими ефектами асоціюються такі класи антибіотиків: фторхінолони, макроліди, цикліни, деякі цефалоспорины і препарати, що містять котримоксазол.

## **Особливості застосування**

### Гіперчутливість

При застосуванні  $\beta$ -лактамних антибіотиків, включно з цефепімом, спостерігалися тяжкі, часом летальні, реакції гіперчутливості. У разі виникнення тяжких реакцій гіперчутливості лікування цефепімом слід негайно припинити та вжити відповідних невідкладних заходів.

Перед початком лікування потрібно з'ясувати, чи є в анамнезі пацієнта тяжкі реакції гіперчутливості до цефепіму, інших цефалоспоринів або  $\beta$ -лактамних препаратів. Слід з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам, у яких в анамнезі наявні реакції нетяжкої гіперчутливості на інші  $\beta$ -лактамні антибіотики.

Застосування цефалоспоринів пацієнтам, чутливим до пеніциліну, має бути надзвичайно обережним; суворий медичний нагляд потрібен з першого введення препарату.

Цефепім слід з обережністю застосовувати пацієнтам з астмою або алергічним діатезом. На початку лікування пацієнт повинен перебувати під ретельним наглядом. У разі появи алергічної реакції застосування лікарського засобу слід негайно припинити. Тяжкі реакції підвищеної чутливості можуть вимагати застосування адреналіну та інших форм терапії.

Антибіотики варто з обережністю призначати пацієнтам із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські засоби. При появі алергічної реакції застосування препарату слід припинити та розпочати відповідне лікування.

Для пацієнтів із високим ризиком тяжких інфекцій (наприклад, після трансплантації кісткового мозку при зниженій його активності на тлі злоякісної гемолітичної патології з тяжкою прогресуючою нейтропенією) монотерапія може бути недостатньою, тому показана комплексна антимікробна терапія.

### Енцефалопатія

При застосуванні бета-лактамних антибіотиків існує ризик розвитку енцефалопатії, включно зі сплутаністю та порушенням свідомості, епілепсією або аномальними рухами, особливо у разі передозування та/або ниркової недостатності, у пацієнтів літнього віку.

### Діарея, спричинена *Clostridium difficile*

При застосуванні майже всіх антибіотиків широкого спектра дії повідомляли про випадки діареї, спричиненої *Clostridium difficile*. Тяжка форма діареї може призвести до небезпечного для життя псевдомембранозного коліту. Тому слід враховувати можливість розвитку цієї патології у разі виникнення діареї під час або після застосування лікарського засобу, зважаючи на те, що випадки цього захворювання реєструвалися протягом 2 місяців після припинення лікування.

Якщо виникає підозра на діарею, спричинену *Clostridium difficile*, потрібно негайно припинити лікування та почати відповідну специфічну терапію. Слід уникати вживання продуктів, що

сприяють запорам.

### Ниркова недостатність

У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну  $\leq 50$  мл/хв) або за наявності інших станів, що можуть порушувати функцію нирок, дозу цефепіму потрібно коригувати (див. розділ «Спосіб застосування та дози») для компенсації зниженого кліренсу препарату та підвищеної концентрації у плазмі крові.

Дозування слід коригувати відповідно до стадії ниркової недостатності, тяжкості інфекції та чутливості відповідного типу мікроорганізмів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

### Суперінфекція

Як і у випадку з іншими антибіотиками, застосування цефепіму може призводити до колонізації нечутливою мікрофлорою. У разі розвитку під час лікування суперінфекції слід ужити відповідних заходів.

### Пацієнти літнього віку

Розподіл цефепіму досліджено у людей літнього віку ( $> 65$  років). Серед 6400 дорослих, які були включені у клінічні випробування, 35 % були віком від 65 років і 16 % — віком від 75 років. Пацієнтам із нормальною функцією нирок коригування дози не потрібне. Однак, оскільки функція нирок погіршується з віком, дозу необхідно коригувати відповідно до стану функції нирок пацієнта (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

Рекомендується контролювати функцію нирок при одночасному застосуванні цефепіму з потенційно нефротоксичними антибіотиками (особливо аміноглікозидами) та із сильними діуретиками.

### Вплив на результати біологічних тестів

У пацієнтів, які приймали цефепім двічі на добу, описано випадки позитивного тесту Кумбса без клінічних ознак гемолізу.

Можливий хибнопозитивний результат аналізу сечі на глюкозурію. Із цієї причини для визначення глюкози в сечі у період лікування цефепімом слід застосовувати глюкозооксидазні методи.

### Антибактеріальна дія

Зважаючи на обмежений спектр антибактеріальної дії, цефепім не показаний для лікування певних типів інфекцій, окрім випадків, коли збудник уже ідентифіковано як чутливий до цефепіму або існують вагомі підстави вважати, що ймовірний збудник є чутливим (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю***

Дослідження на тваринах продемонстрували відсутність впливу на репродуктивну функцію і відсутність шкідливого впливу на плід. Однак адекватні і добре контрольовані дослідження за

участю вагітних жінок не проводилися, тому цефепім у період вагітності можна призначити тільки тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

У невеликій кількості цефепім проникає у грудне молоко, тому під час лікування препаратом годування груддю слід припинити.

### *Фертильність*

У дослідженнях на тваринах не спостерігалось негативного впливу на фертильність. Даних про вплив цефепіму на фертильність людини немає.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Лікарський засіб може суттєво впливати на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами та роботі з іншими механізмами, зокрема через можливе виникнення енцефалопатії (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Передозування»).

### **Спосіб застосування та дози**

#### Дозування

*Пацієнти з нормальною функцією нирок*

Дорослі і діти з масою тіла > 40 кг

Рекомендовані дози при монотерапії або комбінованому лікуванні:

Тип інфекцій	Однократна доза, спосіб введення	Частота введення
Негоспітальні респіраторні інфекції	1 г в/в або в/м	2 рази на добу
Неускладнений пієлонефрит		
Тяжкі інфекції: септицемія/бактеріємія, пневмонія, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, інфекції жовчовивідних шляхів	2 г в/в	2 рази на добу
Епізод гарячки у пацієнтів із нейтропенією*	2 г в/в	2-3 рази на добу
Тяжкі інфекції <i>Pseudomonas</i>	2 г в/в	3 рази на добу

\* Дозу 2 г 3 рази на добу застосовували лише як монотерапію.

Діти віком від 2 місяців із масою тіла < 40 кг

50 мг/кг в/в 3 рази на добу. Наявні клінічні дані щодо немовлят і дітей не дозволяють рекомендувати застосування цефепіму як монотерапії.

Тривалість лікування зазвичай становить 7-10 днів; більш тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування. Для лікування епізоду гарячки у пацієнтів з нейтропенією звичайна тривалість лікування не повинна бути менше 7 днів або до зникнення нейтропенії.

*Пацієнти з нирковою недостатністю*

Цефепім виводиться нирками переважно шляхом клубочкової фільтрації. Отже, для пацієнтів з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 50 мл/хв) дозу необхідно коригувати для компенсації зниженої швидкості виведення. Для визначення підтримувальної дози слід оцінити рівень клубочкової фільтрації.

Коригування дози для пацієнтів з нирковою недостатністю описано в таблиці нижче.

Звичайне дозування	Кліренс креатиніну, мл/хв			Гемодіаліз навантажувальна доза — 1 г, потім — 500 мг 1 раз на добу*
	50-30	29-11	≤ 10	
1 г 2 рази на добу	1 г 1 раз на добу	500 мг 1 раз на добу	250 мг 1 раз на добу	
2 г 2 рази на добу	2 г 1 раз на добу	1 г 1 раз на добу	500 мг 1 раз на добу	навантажувальна доза — 1 г, потім — 500 мг 1 раз на добу*
2 г 3 рази на добу	1 г 3 рази на добу	1 г 2 рази на добу	1 г 1 раз на добу	навантажувальна доза — 1 г, потім — 500 мг 1 раз на добу*
50 мг/кг 3 рази на добу	25 мг/кг 3 рази на добу	25 мг/кг 2 рази на добу	25 мг/кг 1 раз на добу	

\* У дні діалізу дозу слід вводити після сеансу діалізу.

Якщо відома лише концентрація креатиніну в сироватці крові, то для оцінки кліренсу креатиніну можна використовувати формулу Кокрофта. Концентрація креатиніну в сироватці крові має відображати стабільний стан функції нирок.

Для чоловіків:

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \times (140 - \text{вік})}{7,2 \times \text{креатинін сироватки крові (мг/дл)}}$$

Для жінок: отримане значення помножити на 0,85.

У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, фармакокінетика цефепіму вказує на необхідність зниження дози. Ці пацієнти повинні отримати навантажувальну дозу 1 г у перший день, потім 500 мг у наступні дні. Приблизно 68 % загальної кількості цефепіму, наявного в організмі, виводиться через 3 години діалізу. У день діалізу цефепім потрібно ввести після діалізу. Якщо можливо, цефепім слід вводити щодня в один і той же час.

Пацієнтам, які перебувають на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі, цефепім можна застосовувати у дозах, рекомендованих для пацієнтів з нормальною функцією нирок, але кожні 48 годин.

### Спосіб застосування

Лікарський засіб вводити внутрішньовенно (0,5 г, 1 г, 2 г) — у вигляді повільної внутрішньовенної інфузії протягом 3-5 хвилин чи у вигляді 30-хвилинної інфузії або

внутрішньом'язово (0,5 г, 1 г) — шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції.

### *Внутрішньовенне введення*

Порошок для розчину для ін'єкцій розчинити водою для ін'єкцій або будь-яким іншим сумісним розчинником (див. нижче підрозділ «Сумісність»).

Відновлений об'єм перед введенням

Флакон	Об'єм розчинника для розведення (мл)	Приблизний об'єм одержаного розчину (мл)	Приблизна концентрація цефепіму (мг/мл)
500 мг в/м	1,5	2,2	240
500 мг в/в	5,0	5,7	90
1 мг в/м	3,0	4,4	240
1 мг в/в	10,0	11,4	90

Розведені розчини, призначені для внутрішньовенного введення, можна застосовувати безпосередньо шляхом повільної внутрішньовенної інфузії (3–5 хвилин) або шляхом крапельного введення у складі сумісного інфузійного розчину протягом 30 хвилин.

### *Внутрішньом'язове введення*

Для внутрішньом'язового введення 500 мг або 1 г цефепіму (у вигляді порошку для розчину для ін'єкцій) розвести водою для ін'єкцій або 0,5 % чи 1 % розчином лідокаїну гідрохлориду.

### *Сумісність*

Цефепім сумісний із такими розчинами: 0,9 % розчин натрію хлориду (з глюкозою 5 % або без неї), 5 % або 10 % розчин глюкози, розчин Рінгера (з глюкозою 5 % або без неї), розчин натрію лактату М/6.

Цефепім можна вводити одночасно з іншими антибіотиками за умови використання окремого шприца та введення в інше місце інфузії або ін'єкції.

Як і у випадку з іншими цефалоспоринами, розведений розчин може змінити колір на жовто-бурштиновий, що не означає втрату активності.

### *Стабільність та умови зберігання*

Відновлений розчин хімічно та фізично стійкий протягом 24 годин при кімнатній температурі. Щоб запобігти мікробіологічному забрудненню, бажано використати розчин одразу після розведення. Якщо розчин не використали одразу, за термін та умови зберігання несе відповідальність лікар. Загальний час між відновленням, розведенням, зберіганням у холодильнику при температурі 2–8 °С і застосуванням не повинен перевищувати 7 днів.

### *Візуальний огляд*

Як і інші парентеральні лікарські засоби, приготовлені розчини цефепіму перед введенням слід перевіряти на відсутність механічних включень.

### *Ідентифікація мікроорганізму-збудника*

Для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників) і визначення чутливості до цефепіму

варто зробити відповідні мікробіологічні дослідження. Однак цефепім можна застосовувати як монотерапію ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника, тому що він має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У хворих із ризиком змішаної аеробної/анаеробної інфекції (зокрема *Bacteroides fragilis*) до ідентифікації збудника можна розпочинати лікування цефепімом у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

**Діти.** Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 2 місяців.

## **Передозування**

### Симптоми

При застосуванні бета-лактамних антибіотиків існує ризик розвитку енцефалопатії, включно зі сплутаністю та порушенням свідомості, епілепсією або аномальними рухами, особливо у разі передозування та/або ниркової недостатності.

### Лікування

У випадках тяжкого передозування, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, рівні цефепіму в сироватці крові можна зменшити за допомогою гемодіалізу. Перитонеальний діаліз неефективний.

## **Побічні реакції**

Нижче наведено побічні реакції на лікарський засіб, про які повідомляли протягом лікування. Частота визначається за такими категоріями: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не можна встановити за наявними даними).

### *Інфекції та інвазії*

Нечасто: оральний кандидоз.

Рідко: кандидоз.

Дуже рідко: вагінальні інфекції.

### *Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи*

Часто: анемія, еозинофілія.

Нечасто: тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія.

Частота невідома: апластична анемія\*, гемолітична анемія\*, агранулоцитоз.

### *Розлади з боку імунної системи*

Рідко: анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

Дуже рідко: анафілактичний шок.

*Розлади з боку психіки*

Частота невідома: галюцинації\*\*, сплутаність свідомості\*\*.

*Розлади з боку нервової системи*

Рідко: головний біль, парестезія.

Дуже рідко: судоми, дисгевзія, запаморочення.

Частота невідома: енцефалопатія\*\*, судоми\*\*, стан зниженої уваги та зміненої свідомості\*\*, епілепсія\*\*, міоклонус\*\*, кома\*\*.

*Розлади з боку судин*

Нечасто: флебіт у місці внутрішньовенної ін'єкції, тромбофлебіт у місці внутрішньовенної ін'єкції.

Дуже рідко: артеріальна гіпотензія, розширення судин.

Частота невідома: крововилив\*.

*Розлади з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння*

Рідко: задишка.

*Розлади з боку шлунково-кишкового тракту*

Часто: діарея.

Нечасто: нудота, блювання.

Рідко: запор.

Дуже рідко: псевдомембранозний коліт, коліт, біль у животі, виразка ротової порожнини.

*Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини*

Часто: висипання.

Нечасто: еритема, кропив'янка, свербіж.

Частота невідома: токсичний епідермоліз\*, синдром Стівенса — Джонсона\*, мультиформна еритема\*.

*Розлади з боку нирок та сечовидільної системи*

Рідко: ниркова недостатність.

Частота невідома: токсична нефропатія\*.

## *Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Рідко: генітальний свербіж.

## *Загальні розлади та реакції у місці введення*

Часто: реакція у місці інфузії.

Нечасто: запалення у місці інфузії, біль та запалення у місці внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції, гарячка.

Рідко: озноб.

## *Відхилення показників лабораторних досліджень*

Дуже часто: позитивна проба Кумбса.

Часто: підвищення рівня лужної фосфатази, аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, білірубінемія, підвищений протромбіновий та активований частковий тромбoplastиновий час.

Нечасто: транзиторне підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові.

Дуже рідко: зниження вмісту фосфору в сироватці крові.

Частота невідома: хібнопозитивний результат аналізу сечі на глюкозу\*.

\* Ці побічні ефекти переважно спостерігаються при застосуванні інших препаратів того ж класу.

\*\* При застосуванні бета-лактамних антибіотиків існує ризик розвитку енцефалопатії, включно зі сплутаністю та порушенням свідомості, епілепсією або аномальними рухами, особливо у разі передозування та/або ниркової недостатності, у пацієнтів літнього віку (див. розділ «Передозування»). Як правило, симптоми нейротоксичності покращувалися після припинення лікування та/або після гемодіалізу. Однак відомо про кілька летальних випадків.

## Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 3 роки (з дати виробництва форми *in bulk*).

## **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

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

### **Несумісність**

Не змішувати в одній ємності з іншими лікарськими засобами. Застосовувати тільки розчинники, зазначені в розділах «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

### **Упаковка**

Флакон з порошком. По 1 або по 10 флаконів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «АСТРАФАРМ» (пакування із форми *in bulk*: НСПС Хебей Хуамін Фармасьютікал Компані Лімітед, Китай).

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 08132, Київська обл., Бучанський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.