

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФЕПІМ

(CEFERIME)

Склад:

діюча речовина: ceferime;

1 флакон містить цефепіму (у вигляді цефепіму гідрохлориду) 1,0 г;

допоміжна речовина: L-аргінін.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. β -лактамні антибіотики. Цефалоспорины четвертого покоління. Код АТХ J01D E01.

Фармакологічні властивості.

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 щодо β -лактамаз, що кодуються хромосомними генами, і швидко проникає у грамнегативні бактеріальні клітини.

Спектр антибактеріальної активності.

До цефепіму чутливі такі види мікроорганізмів:

грампозитивні аероби: *Staphylococcus, methicillin resistant, Streptococcus, Streptococcus pneumoniae*;

грамнегативні аероби: *Acinetobacter baumannii, Branhamella catarrhalis, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Escherichia coli, Haemophilus influenza, Klebsiella, Morganella morganii, Neisseria, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia, Salmonella, Serratia, Shigella*;

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

До цефепіму помірно чутливі (*in vitro*) такі види мікроорганізмів:

Pseudomonas aeruginosa (грамнегативні аероби).

До цефепіму резистентні такі види мікроорганізмів:

грампозитивні аероби: *Enterococci*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *methicillin resistant* *;

грамнегативні аероби: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*;

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

* Частота резистентності до метициліну становить приблизно 30-50% усіх стафілококів і у більшості випадків характерна для стаціонарів.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика цефепіму лінійна в діапазоні доз 250 мг – 2 г (внутрішньовенно) та 500 мг – 2 г (внутрішньом'язово) та незмінна протягом усього періоду терапії.

Після внутрішньом'язового введення абсорбція відбувається швидко та повністю.

Розподіл. Середні концентрації цефепіму у плазмі після одноразової 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії 250 мг, 500 мг, 1 г, 2 г або після одноразового внутрішньом'язового введення 500 мг, 1 г, 2 г у чоловіків наведені в таблиці 1.

Концентрації цефепіму в плазмі крові (мкг/мл)

при внутрішньовенному (в/в) та внутрішньом'язовому (в/м) введенні

Таблиця 1

Доза цефепіму	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	16,0	4,5	1,4

Розподіл цефепіму в тканинах не змінюється в діапазоні доз 250-2000 мг. Середній об'єм розподілу в рівноважному стані – 18 літрів. Середній період напіввиведення – 2 години. Акумуляція препарату не відмічалась у пацієнтів, які приймали препарат у дозі 2 г внутрішньовенно кожні 8 годин протягом 9 днів. Зв'язування з білками крові – нижче 19% і не залежить від концентрації цефепіму в плазмі крові. Період напіввиведення більш тривалий у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Метаболізм. Цефепім не метаболізується. Приблизно 7% від прийнятої дози перетворюється на N-метилпіролідін, який швидко 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 в 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 г

або 2 г цефепіму середня концентрація в сечі у часовому проміжку 12-24 години становить 26,5 та 28,8 мкг/мл відповідно. Через 24 години концентрація цефепіму в плазмі крові нижча рівня кількісного визначення.

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

Розподіл цефепіму у пацієнтів літнього віку вивчали тільки у пацієнтів з нормальною функцією нирок. При лікуванні цієї групи пацієнтів немає необхідності змінювати режим дозування.

Фармакокінетика цефепіму у дітей віком від 2 місяців не відрізняється від фармакокінетики у дорослих.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок різного ступеня значно збільшується період напіввиведення препарату. Спостерігається лінійна кореляція між загальним кліренсом та кліренсом креатиніну у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Період напіввиведення цефепіму у пацієнтів, які перебувають на діалізі, становить 13-17 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, збудники яких чутливі до цефепіму.

Дорослі:

- септицемія;
- інтраабдомінальні інфекції, в тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів;
- інфекції шкіри та підшкірної клітковини;
- гінекологічні інфекції;
- інфекції дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;
- профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії;
- емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою.

Діти:

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до антибіотиків групи цефалоспоринів або L-аргініну, пеніцилінів або інших β -лактамних антибіотиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Можливі випадки підвищення активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримують цефалоспорини.

Застосовуючи високі дози аміноглікозидів одночасно з препаратом Цефепім, слід уважно стежити за функцією нирок через потенційну нефротоксичність та ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків. Нефротоксичність спостерігалася після одночасного застосування інших цефалоспоринів з діуретиками, такими як фуросемід.

Цефепім сумісний з такими розчинниками: вода для ін'єкцій, 0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій (з або без 5% розчину глюкози), 5 і 10% розчини глюкози для ін'єкцій, 1/6М розчин натрію лактату для ін'єкцій, розчин Рінгера лактату (з або без 5% розчину глюкози), розчин лідокаїну гідрохлориду.

Як і у випадках з іншими цефалоспоринами, відновлений розчин може набути жовто-бурштинового кольору, але це не означає втрату активності.

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії з іншими препаратами, 5% розчин препарату (як і більшість інших β -лактамних антибіотиків) не вводять одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі одночасного призначення Цефепіму із зазначеними препаратами кожен антибіотик вводять окремо.

Особливості застосування.

При виникненні алергічних реакцій необхідно припинити введення препарату.

Серйозні реакції підвищеної чутливості негайного типу можуть вимагати застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

Перед початком лікування цефепімом слід ретельно зібрати анамнез з метою визначення наявності у пацієнта реакції гіперчутливості до цефепіму або до будь-якого іншого препарату групи цефалоспоринів, пеніцилінів або β -лактамних антибіотиків.

Антибіотики варто призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські засоби. Якщо є сумніви, необхідна присутність лікаря при першому введенні для вжиття негайних заходів у випадку виникнення анафілактичної реакції.

При застосуванні майже всіх антибіотиків широкого спектра дії повідомляли про випадки псевдомембранозного коліту. Тому важливо враховувати можливість розвитку цієї патології у випадку виникнення діареї під час лікування препаратом. Легкі форми коліту можуть минати після прийому препарату, помірні або тяжкі стани можуть потребувати спеціального лікування.

Виникнення діареї може свідчити про наявність псевдомембранозного коліту, діагностика якого ґрунтується на даних колоноскопії. Це явище потребує негайного припинення лікування і початку відповідної специфічної терапії.

Оскільки функція нирок з віком знижується, дозу літнім пацієнтам необхідно підбирати залежно від стану функції нирок у кожного конкретного хворого.

Пацієнтам з нормальною функцією нирок коригування дозування не потрібне. Доцільно стежити за функцією нирок при одночасному застосуванні цефепіму з потенційно нефротоксичними антибіотиками (особливо аміноглікозидами) та сильними діуретиками.

Цефалоспорини схильні абсорбуватися на поверхні еритроцитів і вступати в реакцію з антитілами, спрямованими проти препаратів, результатом чого є позитивний тест Кумбса. У пацієнтів, які приймали цефепім 2 рази на добу, описано позитивний тест Кумбса за відсутності ознак гемолізу.

У пацієнтів із високим ризиком розвитку 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.

При проведенні аналізу сечі на глюкозурію можливий хибнопозитивний результат. Із цієї причини визначення глюкози в сечі в період лікування препаратом Цефепім слід проводити глюкозооксидазними методами.

Як і у випадку з іншими антибіотиками, застосування препарату Цефепім може призводити до колонізації нечутливою мікрофлорою. У разі розвитку суперінфекцій під час лікування необхідно вжити відповідних заходів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Клінічних даних щодо застосування цефепіму жінкам у період вагітності недостатньо. Цефепім вагітним можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю.

У малих концентраціях цефепім проникає у грудне молоко. Тому у разі призначення цефепіму годування груддю необхідно припинити.

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

Вплив на здатність керувати автомобілем і використовувати механізми не вивчався, однак під час застосування препарату слід враховувати можливість побічних реакцій з боку нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на переносимість.

Звичайне дозування для дорослих становить 1 г, препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалом у 12 годин. Звичайна тривалість лікування – 7-10 днів; при тяжких інфекціях можливе більш тривале лікування.

Дозування і шлях введення варіюють залежно від чутливості мікроорганізмів-збудників, ступеня тяжкості інфекції, а також функціонального стану нирок хворого. Рекомендації щодо дозування препарату Цефепім для дорослих наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Інфекції сечових шляхів легкого та середнього ступеня тяжкості	500 мг – 1 г в/в або в/м	кожні 12 годин
Інші інфекції легкого та середнього ступеня тяжкості	1 г в/в або в/м	кожні 12 годин
Тяжкі інфекції	2 г в/в	кожні 12 годин
Дуже тяжкі та загрозливі для життя інфекції	2 г в/в	кожні 8 годин

Для профілактики розвитку інфекцій при проведенні хірургічних втручань.

За 60 хвилин до початку хірургічної операції дорослим вводять 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хвилин. По закінченні вводять додатково 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчини метронідазолу не слід вводити одночасно з препаратом Цефепім. Систему для інфузії перед введенням метронідазолу необхідно промити.

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

Порушення функції нирок. Цефепім виводиться нирками шляхом клубочкової фільтрації, тому хворим із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дозу препарату Цефепім необхідно відкоригувати.

Рекомендовані дози цефепіму для дорослих

Таблиця 3

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані дози			
>50	Звичайне дозування, адекватне тяжкості інфекції (див. попередню таблицю), коригування дози не потрібне			
	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
Гемодіаліз *	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години

* У день проведення діалізу ін'єкцію необхідно виконувати після сеансу діалізу.

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

Чоловіки

маса тіла (кг) x (140 - вік)

кліренс креатиніну (мл/хв) = -----.

72 x креатинін сироватки (мг/дл)

Жінки:

кліренс креатиніну (мл/хв) значення за вищенаведеною формулою x 0,85.

При гемодіалізі за 3 години з організму виділяється 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 г або 2 г, залежно від тяжкості інфекції, з інтервалом 48 годин.

Діти віком від 1 до 2 місяців. Цефепім призначають тільки за життєвими показаннями з розрахунку 30 мг/кг маси тіла кожні 12 або 8 годин залежно від тяжкості інфекції. Стан дітей з масою тіла до 40 кг, які отримують лікування Цефепімом, потрібно постійно контролювати.

Діти віком 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 сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит), неускладнених інфекцій 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 потребувати більш тривалого лікування. Дітям з масою тіла 40 кг і більше Цефепім призначають у дозах, передбачених для дорослих.

Дітям із порушеннями функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями.

Розрахунок показників кліренсу креатиніну у дітей:

0,55 x зріст (см)

кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м²) -----

сироватковий креатинін (мг/дл)

або

0,52 x зріст (см)

кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м²) ----- - 3,6

сироватковий креатинін (мг/дл)

Препарат Цефепім можна вводити шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції (0,5 г та 1 г), повільної внутрішньовенної ін'єкції або інфузії (від 3-5 хвилин до 30 хвилин).

Внутрішньовенне введення. Цефепім розчиняють у воді для ін'єкцій або у будь-якому іншому сумісному розчиннику в концентраціях, що зазначені в таблиці 4. Розчини для внутрішньовенного введення можна вводити безпосередньо у вену шляхом повільної (3-5 хвилин) ін'єкції через систему для внутрішньовенних вливань або безпосередньо в сумісний інфузійний розчин (час інфузії - 30 хвилин).

При внутрішньовенному способі введення Цефепім сумісний з такими розчинниками: вода для ін'єкцій, 0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій (з або без 5% розчину глюкози), 5 і 10% розчини глюкози для ін'єкцій, 1/6М розчин натрію лактату для ін'єкцій, розчин Рінгера лактату (з або без 5% розчину глюкози).

Внутрішньом'язове введення. Цефепім можна розчиняти у 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 в таблиці 4.

При застосуванні лідокаїну як розчинника слід перед введенням зробити шкірну пробу на його переносимість.

Таблиця 4

	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм отриманого розчину (мл)	Приблизна концентрація цефепіму (мг/мл)
Внутрішньовенне введення: 1 г/флакон	10	11,4	90
Внутрішньом'язове введення: 1 г/флакон	3	4,4	230

Як і інші лікарські засоби, що застосовують парентерально, приготовлені розчини препарату перед введенням необхідно перевіряти на відсутність механічних включень.

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

необхідно провести відповідні мікробіологічні дослідження. Однак Цефепім можна застосовувати у формі монотерапії ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника, тому що він має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У хворих із ризиком змішаної аеробно-анаеробної (включаючи *Bacteroides fragilis*) інфекції до ідентифікації збудника можна розпочинати лікування препаратом Цефепім у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Діти.

Препарат застосовують дітям віком від 1 місяця.

Передозування.

Симптоми. У випадках суттєвого перевищення рекомендованих доз, особливо у хворих із порушеннями функції нирок, посилюються прояви побічної дії. Симптоми передозування включають енцефалопатію, що супроводжується галюцинаціями, порушенням свідомості, ступором, комою, міоклонією, епілептоформними нападами, нейром'язовою збудженістю.

Лікування. Необхідно 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.

Побічні реакції.

Цефепім зазвичай добре переноситься.

Алергічні реакції: висипання, свербіж, кропив'янка, еритема, анафілактичний шок, підвищення температури.

З боку шлунково-кишкового тракту: пронос, нудота, блювання, запор, біль у животі, диспепсія, стоматит, коліт (включаючи псевдомембранозний).

З боку серцево-судинної системи: біль за грудниною, тахікардія.

З боку кровотворної системи: агранулоцитоз, гіпереозинофілія, нейтропенія, тромбопенія, пролонгація протромбінового часу та активованого часткового тромбопластинового часу, артеріальна гіпотензія, вазодилатація, зниження концентрації фосфатів у сироватці крові.

З боку дихальної системи: кашель, біль у горлі, задишка.

З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, безсоння, парестезії, неспокій, сплутаність свідомості, судоми; енцефалопатія, яка може проявлятися втратою свідомості, галюцинаціями, ступором, комою; міоклонія.

Інфекції: кандидоз.

Реакції у місці введення: при внутрішньовенному вливанні – флебіт і запалення, при внутрішньом'язовому введенні – біль, запалення.

Відхилення даних лабораторних аналізів: збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубіну, анемія, еозинофілія, збільшення протромбінового часу або парціального тромбoplastичного часу і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу, іноді – тимчасове збільшення азоту сечовини крові і/або креатиніну сироватки і транзиторна тромбоцитопенія. Також спостерігалися транзиторна лейкопенія і нейтропенія.

Інше: астенія, підвищена пітливість, вагініт, периферичні набряки, біль у спині.

Термін придатності.

Цефепім, порошок для розчину для ін'єкцій по 1,0 г – 2 роки.

Вода для ін'єкцій, розчинник для парентерального застосування, по 10 мл в ампулі – 4 роки.

Термін придатності кінцевого препарату визначається відносно того компонента (порошок або розчинник), термін придатності якого закінчується раніше.

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

Несумісність.

Не змішувати в одній ємності з іншими лікарськими засобами. Застосовувати розчинники, зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка. По 1 г порошку у флаконі; по 1 або 5, або 50 флаконів у пачці; або по 1 або 5 флаконів у блістері, 1 блістер у пачці; по 1 флакону та 1 ампулі з розчинником (вода для ін'єкцій, по 10 мл в ампулі) у блістері, по 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків». ТОВ «Лекхім-Обухів».

Виробництво з пакування in bulk фірми-виробника Квілу Фармацевтікал Ко., Лтд., Китай.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

Україна, 08700, Київська область, м. Обухів, вул. Київська, 126 А.