

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФЕПІМ АНАНТА
(CEFERIME ANANTA)

Склад:

діюча речовина: цефепім;

1 флакон містить цефепіму гідрохлориду у перерахуванні на цефепім 1 г або 2 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.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші 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.

Цефепім активний щодо таких мікроорганізмів:

грампозитивні аероби:

Staphylococcus aureus та *Staphylococcus epidermidis* (включаючи їх штами, що продукують β -лактамазу); інші штами стафілококів, включаючи *S. hominis*, *S. saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококи групи А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококи групи В); *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами зі середньою стійкістю до пеніциліну, мінімальна пригнічувальна концентрація (МПК) становить від 0,1 до 1 мкг/мл); інші β -гемолітичні стрептококи (групи С, G, F), *S. bovis* (група D), стрептококи групи *Viridans*.

Більшість штамів ентерококів, наприклад *Enterococcus faecalis*, і стафілококи, 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* (subsp. *anitratus*, *lwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga* spp.; *Citrobacter* spp., включаючи *C. diversus*, *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *H. influenzae* (включаючи штами, що продукують b-лактамазу); *H. parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включаючи штами, що продукують b-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують b-лактамазу); *N. meningitidis*; *Pantoea agglomerans* (відомий як *Enterobacter agglomerans*); *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 maltophilia* і *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.

Середні концентрації цефепіму в плазмі крові у дорослих здорових чоловіків через різний час після одноразового внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Середні концентрації цефепіму в плазмі крові (мкг/мл)

Доза цефепіму	0,5 години	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 годин
Внутрішньовенно						
1 г	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 г	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
Внутрішньом'язово						
1 г	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 г	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

У сечі, жовчі, перитонеальній рідині, слизовому секреті бронхів, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі також досягаються терапевтичні концентрації цефепіму.

У середньому період напіввиведення цефепіму з організму становить приблизно 2 години.

У здорових добровольців, які одержували дози 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. Середній загальний кліренс становить 120 мл/хв. Цефепім виділяється майже виключно за рахунок ниркових механізмів регуляції, головним чином шляхом гломерулярної фільтрації (середній нирковий кліренс – 110 мл/хв). У сечі проявляється приблизно 85 % уведеної дози у вигляді незміненого цефепіму, 1 % N-метилпіролідину, приблизно 6,8 % оксиду N-метилпіролідину та приблизно 2,5 % епімеру цефепіму. Зв'язування цефепіму з білками плазми крові становить менше 19 % і не залежить від концентрації препарату в сироватці крові.

Пацієнтам віком від 65 років з нормальною функцією нирок не потрібне коригування дози препарату Цефепім Ананта, незважаючи на меншу величину ниркового кліренсу порівняно з молодими пацієнтами.

Дослідження, проведені за участю пацієнтів із різним ступенем ниркової недостатності, продемонстрували збільшення періоду напіввиведення з організму. У середньому період напіввиведення у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок, які потребують лікування шляхом діалізу, становить 13 годин при гемодіалізі і 19 годин – при перитонеальному діалізі.

Фармакокінетика цефепіму у пацієнтів із порушеннями функції печінки або муковісцидозом не змінена. Коригування дози для таких пацієнтів не потрібне.

Доза препарату – 50 мг/кг маси тіла при внутрішньовенному введенні протягом від 5 до 20 хв кожні 8 годин.

Діти

У дітей віком від 2 місяців до 11 років після одноразової внутрішньовенної ін'єкції загальний кліренс та об'єм розподілу в стаціонарному стані становить 3,3 ($\pm$ 1,0) мл/хв/кг та 0,3 ($\pm$ 0,1) л/кг відповідно.

Приблизно 60,4 ($\pm$ 30,4) % від дози цефепіму, яку ввели, виділяється у незміненому вигляді із сечею, нирковий кліренс дорівнює 2,0 ($\pm$ 1,1) мл/хв/кг. Після внутрішньом'язового введення максимальна концентрація цефепіму в плазмі крові у рівноважному стані становить у середньому 68 мкг/мл через 0,75 години. Через 8 годин після внутрішньом'язового введення концентрація цефепіму в плазмі крові становить 6 мкг/мл. Абсолютна біодоступність після внутрішньом'язової ін'єкції цефепіму становить у середньому 82 %. Вік та стать пацієнтів не впливають на кліренс препарату.

Таблиця 2

Концентрації препарату в спинномозковій рідині (СМР) та в плазмі крові у дітей, хворих на бактеріальний менингіт

Час після введення (г)	Концентрація у плазмі крові (мкг/мл)*	Концентрація у СМР (мкг/мл)*	Відношення концентрації у СМР/плазмі крові *
0,5	67,7 $\pm$ 51,2	5,7 $\pm$ 0,14	0,12 $\pm$ 0,14
1	44,1 $\pm$ 7,8	4,3 $\pm$ 1,5	0,10 $\pm$ 0,04
2	23,9 $\pm$ 12,9	3,6 $\pm$ 2,0	0,17 $\pm$ 0,09
4	11,7 $\pm$ 15,7	4,2 $\pm$ 1,1	0,87 $\pm$ 0,56
8	4,9 $\pm$ 5,9	3,3 $\pm$ 2,8	1,02 $\pm$ 0,64

* Вік від 3,1 місяця до 12 років зі стандартним відхиленням у віці $\pm$ 3 роки.

Доза препарату 50 мг/кг маси тіла при внутрішньовенному введенні впродовж 5-20 хвилин кожні 8 годин. Концентрація у плазмі крові та СМР визначались у кінці введення на 2-й або 3-й день лікування препаратом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

- інфекції дихальних шляхів, у тому числі пневмонія;
- неускладнені інфекції шкіри та підшкірної клітковини;
- ускладнені інтраабдомінальні інфекції (застосовується у комбінації з метронідазолом);
- неускладнені та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрит);
- септицемія;
- емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою;
- профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

Діти

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до цефепіму або аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового класу, пеніцилінів або інших β -лактамних антибіотиків.

Особливі заходи безпеки.

Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище слід звести до мінімуму. Слід запобігати потраплянню лікарського засобу у каналізаційну систему або побутові відходи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При застосуванні високих доз аміноглікозидів одночасно з цефепімом 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 у концентрації від 1 до 40 мг/мл сумісний з такими парентеральними розчинами:

0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій; 5 і 10 % розчини глюкози для ін'єкцій; розчин 6 М натрію лактату для ін'єкцій, розчин 5 % глюкози і 0,9 % натрію хлориду для ін'єкцій; розчин Рінгера з лактатом і 5 % розчином глюкози для ін'єкцій.

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії з іншими препаратами, розчини цефепіму (як і більшості інших b-лактамних антибіотиків) не вводять одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі призначення цефепіму із зазначеними препаратами вводять кожен антибіотик окремо.

Вплив на результати лабораторних тестів

Застосування цефепіму може призвести до хибнопозитивної реакції на глюкозу в сечі у разі використання реактиву Бенедикта. Рекомендується використовувати тести на глюкозу на основі ферментної реакції окиснення глюкози.

Особливості застосування.

У пацієнтів з високим ризиком 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.

Необхідно точно визначити, чи спостерігалися раніше у пацієнта реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорини, пеніциліни або інші b-лактамні антибіотики. Антибіотики слід призначати з обережністю всім пацієнтам із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські засоби. При появі алергічної реакції застосування препарату необхідно припинити. Серйозні реакції гіперчутливості негайного типу можуть вимагати застосування адреналіну та використання інших форм терапії.

Даний лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями травної системи (зокрема в анамнезі), особливо з колітом.

При тривалому лікуванні необхідно регулярно контролювати функціональні показники печінки, нирок та органів гемопоєзу.

При застосуванні практично всіх антибіотиків широкого спектра дії повідомляли про випадки псевдомембранозного коліту. Тому важливо враховувати можливість розвитку цієї патології у разі виникнення діареї під час лікування цефепімом. Можливий псевдомембранозний коліт від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. Дослідження вказують на те, що токсин, який продукується *Clostridium difficile*, є основною причиною антибіотикоасоційованого коліту. Після підтвердження діагнозу псевдомембранозного коліту необхідно вживати терапевтичних заходів. Випадки псевдомембранозного коліту помірного ступеня тяжкості можуть зникнути

після припинення застосування препарату. У випадку помірного або важкого ступеня тяжкості необхідно розглянути необхідність застосування рідин і електролітів, поповнення білків і застосування антибактеріального препарату, ефективного щодо *Clostridium difficile*.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 60 мл/хв) дозу цефепіму необхідно відкоригувати з метою компенсації повільної швидкості ниркового виведення. Через те, що при застосуванні звичайних дозувань цефепіму у пацієнтів з нирковою недостатністю або іншими станами, які можуть погіршувати функцію нирок, можуть мати місце пролонговані концентрації антибіотика в сироватці крові, підтримуюча доза цефепіму таким пацієнтам повинна бути зменшена. При визначенні наступної дози цефепіму слід враховувати ступінь порушення функції нирок, тяжкість інфекції і ступінь чутливості мікроорганізму до антибіотика. У процесі постмаркетингового нагляду препаратів цефепіму були зареєстровані тяжкі побічні реакції, які становили загрозу для життя, або летальні випадки: енцефалопатія (порушення свідомості, включаючи сплутаність свідомості, галюцинації, ступор і кому), міоклонія і судоми. Більшість випадків зафіксовано у пацієнтів із порушеннями функції нирок, які застосовували дози цефепіму, що перевищують рекомендовані. Деякі випадки виникали у пацієнтів, які отримували дози, скориговані з урахуванням функції нирок. У більшості випадків симптоми нефротоксичності були зворотними і зникали після припинення застосування цефепіму та/або після гемодіалізу.

Фармакокінетика цефепіму у хворих із порушеннями функції печінки не змінюється. Коригування дози для таких хворих не потрібне.

Застереження

Малоймовірно, що призначення цефепіму при відсутності доведеної або підозрюваної бактеріальної інфекції або профілактичне застосування буде корисним, при цьому таке призначення може збільшити ризик появи бактерій, несприйнятливих до цього лікарського засобу. Тривале застосування цефепіму (як і інших антибіотиків) може призвести до розвитку суперінфекції. Необхідно проводити повторну перевірку стану пацієнта. У випадку розвитку суперінфекції потрібно вжити відповідних заходів.

Багато цефалоспоринів, включаючи цефепім, асоціюються зі зниженням активності протромбіну. До групи ризику входять пацієнти з порушеннями функції печінки або нирок, пацієнти, які погано харчуються, а також ті, які застосовували тривалий курс антимікробної терапії. Необхідно контролювати протромбін у пацієнтів групи ризику і у разі необхідності призначити вітамін К.

Оскільки препарат містить у своєму складі L-аргінін, він також протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до L-аргініну та пацієнтам з ацидозом. Тому препарат слід застосовувати з обережністю при гіперкаліємії.

У період застосування цефепіму можуть бути отримані позитивні результати прямого тесту Кумбса. При проведенні гематологічних або трансфузійних процедур при визначенні групи крові перехресним способом, коли проводиться антиглобуліновий тест або у процесі тесту Кумбса для новонароджених, матері яких отримували антибіотики групи цефалоспоринів до пологів, слід враховувати, що позитивний тест Кумбса може бути результатом застосування препарату.

Було доведено, що L-аргінін змінює метаболізм глюкози та одночасно збільшує рівень калію у сироватці крові при застосуванні доз, які в 33 рази перевищують максимально рекомендовану дозу цефепіму. Ефекти при більш низьких дозах дотепер невідомі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних і добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося, тому цефепім у період вагітності можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Цефепім проникає у грудне молоко у дуже невеликій кількості, тому на період лікування препаратом годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або 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.

Спосіб застосування та дози.

Звичайне дозування для дорослих становить 1 г, яке слід вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалом у 12 годин. Звичайна тривалість лікування – 7-10 днів, тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування.

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

Рекомендації щодо дозування препарату для дорослих наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Ступінь тяжкості інфекції	Доза та спосіб введення	Частота
Інфекції сечовивідних шляхів легкої та середньої тяжкості	500 мг – 1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	кожні 12 годин
Інші інфекції легкої та середньої тяжкості	1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	кожні 12 годин
Тяжкі інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні 12 годин
Дуже тяжкі та загрозливі для життя інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні 8 годин

Профілактика розвитку інфекцій при проведенні хірургічних втручань. За 60 хвилин до початку хірургічної операції дорослим вводити 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хвилин. Після цього додатково вводять 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчини метронідазолу не слід вводити одночасно з цефепімом. Систему для інфузії перед введенням метронідазолу потрібно промити.

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

Порушення функції нирок. Пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дозу препарату необхідно відкоригувати.

Таблиця 4

Рекомендовані дози цефепіму для дорослих

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані дози			
> 50	Звичайне дозування адекватне тяжкості інфекції (див. таблицю 3), 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

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

Чоловіки:

маса тіла (кг) × (140 - вік)

кліренс креатиніну (мл/хв) -----;

72 × креатинін сироватки (мг/дл)

Жінки:

кліренс креатиніну (мл/хв) вищенаведене значення × 0,85.

При гемодіалізі за 3 години виділяється з організму 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 між дозами 48 годин.

Дітям віком 1-2 місяці препарат призначають тільки за життєвими показаннями. Стан дітей з

масою тіла до 40 кг, які застосовують цефепім, слід постійно контролювати.

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

Розрахунок показників кліренсу креатиніну у дітей:

$$0,55 \times \text{зріст (см)}$$

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

сироватковий креатинін (мг/дл)

або

$$0,52 \times \text{зріст (см)}$$

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

сироватковий креатинін (мг/дл)

Діти віком від 1 до 2 місяців. Цефепім призначають тільки за життєвими показаннями у дозі 30 мг/кг маси тіла кожні 12 або 8 годин залежно від тяжкості інфекції.

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 вимагати більш тривалого лікування.

Дітям з масою тіла 40 кг і більше цефепім призначати як дорослим.

Введення препарату. Препарат можна вводити внутрішньовенно або за допомогою глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у велику м'язову масу (наприклад, у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза – *gluteus maximus*).

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

При внутрішньовенному введенні цефепім розчиняти у стерильній воді для ін'єкцій, у 5 % розчині глюкози для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду, як зазначено у таблиці 5. Вводити внутрішньовенно повільно протягом 3-5 хвилин або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Препарат можна розчиняти у стерильній 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 у концентраціях, що вказані у таблиці 5.

Шлях введення	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм отриманого розчину (мл)
Внутрішньовенне введення: 1 г/флакон	10	11,4
Внутрішньом'язове введення: 1 г/флакон	3	4,4

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

Для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників) і визначення чутливості до цефепіму слід 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 пацієнтів із ризиком змішаної аеробної/анаеробної (включаючи *Bacteroides fragilis*) інфекції до ідентифікації збудника можна розпочинати лікування цефепімом у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 1 місяця.

Передозування.

Симптоми. У разі значного перевищення рекомендованих доз, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок, посилюються прояви побічної дії. Симптоми передозування включають енцефалопатію, що супроводжується галюцинаціями, порушеннями свідомості, ступором, комою, міоклонією, епілептоформними нападами, нейром'язовою збудливістю.

Лікування. Слід припинити введення препарату, провести симптоматичну терапію. Застосування гемодіалізу прискорює видалення цефепіму з організму; перитонеальний діаліз малоефективний. Тяжкі алергічні реакції негайного типу потребують застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії:

нечасті: кандидоз ротової порожнини, вагінальні інфекції;

рідкі: кандидоз.

З боку крові та лімфатичної системи:

дуже часті: позитивний тест Кумбса;

часті: збільшення протромбінового часу або парціального тромбопластинового часу (ПТЧ), анемія, еозинофілія;

нечасті: тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія;

частота невідома: апластична анемія¹, гемолітична анемія¹, агранулоцитоз.

З боку імунної системи:

рідко: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк;

частота невідома: анафілактичний шок.

З боку метаболізму та харчування:

частота невідома: псевдопозитивний результат при визначення глюкози в сечі.

З боку психіки:

частота невідома: сплутаність свідомості, галюцинації.

З боку нервової системи:

нечасто: головний біль;

рідко: судоми, парестезії, дисгевзія, запаморочення;

частота невідома: безсоння, неспокій, епілептиморфні напади, енцефалопатія (втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома), міоклонія, змінений стан свідомості.

З боку серцево-судинної системи:

рідко: вазодилатація;

частота невідома: тахікардія, кровотеча¹.

З боку дихальної системи:

рідко: розлади дихання;

частота невідома: кашель, біль у горлі, задишка.

З боку травної системи:

часто: діарея;

нечасто: коліт, псевдомембранозний коліт, нудота, блювання;

рідко: біль у животі, запор;

частота невідома: диспепсія, шлунково-кишкові розлади.

З боку гепатобіліарної системи:

часто: збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального білірубіну;

частота невідома: гепатит, холестатична жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто: висипання;

нечасто: свербіж, кропив'янка, еритема;

частота невідома: синдром Стівенса-Джонсона¹, мультиформна еритема¹, токсичний епідермальний некроліз¹.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

нечасто: збільшення рівня сечовини крові, збільшення рівня креатиніну у крові;

частота невідома: ниркова недостатність, нефропатична токсичність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

рідко: генітальний зуд.

Загальні розлади та розлади у місці введення:

часто: реакції у місці інфузії, біль у місці ін'єкцій, запалення у місці ін'єкцій;

нечасто: гарячка, запалення у місці інфузії;

рідко: озноб;

частота невідома: флебіт.

Лабораторні показники:

частота невідома: збільшення рівня лужної фосфатази, тимчасове збільшення азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки крові, транзиторна лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, транзиторна тромбоцитопенія.

Інші:

частота невідома: астенія, підвищена пітливість, вагініт, біль у грудях, біль у спині, периферичні набряки.

Можливі побічні реакції, характерні для антибіотиків групи цефалоспоринов: апластична анемія, гемолітична анемія, кровотечі, порушення функції печінки, холестаза, панцитопенія.

¹ Побічні реакції, про які повідомляли при застосуванні інших препаратів цього класу.

-

Педіатричні пацієнти

Профіль безпеки цефепіму при застосуванні дітям подібний до профілю безпеки при застосуванні дорослим.

Побічною реакцією, про яку найчастіше повідомляли у клінічних дослідженнях, є висипання.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх 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.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Готові розчини препарату стабільні впродовж 7 днів при температурі зберігання 2-8 °С.

Несумісність.

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

Упаковка.

Порошок у скляному флаконі, що закривається гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком із компонентом «фліп-оф», по 1 або 10 флаконів з порошком у коробці з маркуванням українською мовою.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ананта Медікеар Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Чак 17 МЛ, Агро, фуд парк Роуд, РІККО Індастріал Еріа, Удіог Віхар, Шрігангангар,
(Раджастан), Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФЕПІМ АНАНТА
(CEFERIME ANANTA)

Склад:

діюча речовина: цефепім;

1 флакон містить цефепіму гідрохлориду у перерахуванні на цефепім 1 г або 2 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.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші 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.

Цефепім активний щодо таких мікроорганізмів:

грампозитивні аероби:

Staphylococcus aureus та *Staphylococcus epidermidis* (включаючи їх штами, що продукують β -лактамазу); інші штами стафілококів, включаючи *S. hominis*, *S. saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококи групи А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококи групи В); *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами зі середньою стійкістю до пеніциліну, мінімальна пригнічувальна концентрація (МПК) становить від 0,1 до 1 мкг/мл); інші β -гемолітичні стрептококи (групи С, G, F), *S. bovis* (група D), стрептококи групи *Viridans*. Більшість штамів ентерококів, наприклад *Enterococcus faecalis*, і стафілококи, 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* (subsp. *anitratus*, *lwoffii*); *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 catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включаючи штами, що продукують β -лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують β -лактамазу); *N. meningitidis*; *Pantoea agglomerans* (відомий як *Enterobacter agglomerans*); *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 maltophilia* і *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.

Середні концентрації цефепіму в плазмі крові у дорослих здорових чоловіків через різний час після одноразового внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Середні концентрації цефепіму в плазмі крові (мкг/мл)

Доза цефепіму	0,5 години	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 годин
Внутрішньовенно						
1 г	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 г	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
Внутрішньом'язово						
1 г	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 г	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

У сечі, жовчі, перитонеальній рідині, слизовому секреті бронхів, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі також досягаються терапевтичні концентрації цефепіму.

У середньому період напіввиведення цефепіму з організму становить приблизно 2 години. У здорових добровольців, які одержували дози 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. Середній загальний кліренс становить 120 мл/хв. Цефепім виділяється майже виключно за рахунок ниркових механізмів регуляції, головним чином шляхом гломерулярної фільтрації (середній нирковий кліренс – 110 мл/хв). У сечі проявляється приблизно 85 % уведеної дози у вигляді незміненого цефепіму, 1 % N-метилпіролідину, приблизно 6,8 % оксиду N-метилпіролідину та приблизно 2,5 % епімеру цефепіму. Зв'язування цефепіму з білками плазми крові становить менше 19 % і не залежить від концентрації препарату в сироватці крові.

Пацієнтам віком від 65 років з нормальною функцією нирок не потрібне коригування дози препарату Цефепім Ананта, незважаючи на меншу величину ниркового кліренсу порівняно з молодими пацієнтами.

Дослідження, проведені за участю пацієнтів із різним ступенем ниркової недостатності, продемонстрували збільшення періоду напіввиведення з організму. У середньому період напіввиведення у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок, які потребують лікування шляхом діалізу, становить 13 годин при гемодіалізі і 19 годин – при перитонеальному діалізі.

Фармакокінетика цефепіму у пацієнтів із порушеннями функції печінки або муковісцидозом не змінена. Коригування дози для таких пацієнтів не потрібне.

Доза препарату – 50 мг/кг маси тіла при внутрішньовенному введенні протягом від 5 до 20 хв кожні 8 годин.

Діти

У дітей віком від 2 місяців до 11 років після одноразової внутрішньовенної ін'єкції загальний кліренс та об'єм розподілу в стаціонарному стані становить 3,3 ($\pm$ 1,0) мл/хв/кг та 0,3 ($\pm$ 0,1)

л/кг відповідно.

Приблизно 60,4 ($\pm$ 30,4) % від дози цефепіму, яку ввели, виділяється у незміненому вигляді із сечею, нирковий кліренс дорівнює 2,0 ($\pm$ 1,1) мл/хв/кг. Після внутрішньом'язового введення максимальна концентрація цефепіму в плазмі крові у рівноважному стані становить у середньому 68 мкг/мл через 0,75 години. Через 8 годин після внутрішньом'язового введення концентрація цефепіму в плазмі крові становить 6 мкг/мл. Абсолютна біодоступність після внутрішньом'язової ін'єкції цефепіму становить у середньому 82 %. Вік та стать пацієнтів не впливають на кліренс препарату.

Таблиця 2

Концентрації препарату в спинномозковій рідині (СМР) та в плазмі крові у дітей, хворих на бактеріальний менингіт

Час після введення (г)	Концентрація у плазмі крові (мкг/мл)*	Концентрація у СМР (мкг/мл)*	Відношення концентрації у СМР/плазмі крові *
0,5	67,7 $\pm$ 51,2	5,7 $\pm$ 0,14	0,12 $\pm$ 0,14
1	44,1 $\pm$ 7,8	4,3 $\pm$ 1,5	0,10 $\pm$ 0,04
2	23,9 $\pm$ 12,9	3,6 $\pm$ 2,0	0,17 $\pm$ 0,09
4	11,7 $\pm$ 15,7	4,2 $\pm$ 1,1	0,87 $\pm$ 0,56
8	4,9 $\pm$ 5,9	3,3 $\pm$ 2,8	1,02 $\pm$ 0,64

* Вік від 3,1 місяця до 12 років зі стандартним відхиленням у віці $\pm$ 3 роки.

Доза препарату 50 мг/кг маси тіла при внутрішньовенному введенні впродовж 5-20 хвилин кожні 8 годин. Концентрація у плазмі крові та СМР визначались у кінці введення на 2-й або 3-й день лікування препаратом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

- інфекції дихальних шляхів, у тому числі пневмонія;
- неускладнені інфекції шкіри та підшкірної клітковини;
- ускладнені інтраабдомінальні інфекції (застосовується у комбінації з метронідазолом);
- неускладнені та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрит);
- септицемія;
- емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою;
- профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

Діти

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до цефепіму або аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового класу, пеніцилінів або інших β -лактамних антибіотиків.

Особливі заходи безпеки.

Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище слід звести до мінімуму. Слід запобігати потраплянню лікарського засобу у каналізаційну систему або побутові відходи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При застосуванні високих доз аміноглікозидів одночасно з цефепімом 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 у концентрації від 1 до 40 мг/мл сумісний з такими парентеральними розчинами:

0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій; 5 і 10 % розчини глюкози для ін'єкцій; розчин 6 М натрію лактату для ін'єкцій, розчин 5 % глюкози і 0,9 % натрію хлориду для ін'єкцій; розчин Рінгера з лактатом і 5 % розчином глюкози для ін'єкцій.

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії з іншими препаратами, розчини цефепіму (як і більшості інших β -лактамних антибіотиків) не вводять одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі призначення цефепіму із зазначеними препаратами вводять кожен антибіотик окремо.

Вплив на результати лабораторних тестів

Застосування цефепіму може призвести до хибнопозитивної реакції на глюкозу в сечі у разі використання реактиву Бенедикта. Рекомендується використовувати тести на глюкозу на основі ферментної реакції окиснення глюкози.

Особливості застосування.

У пацієнтів з високим ризиком 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.

Необхідно точно визначити, чи спостерігалися раніше у пацієнта реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорини, пеніциліни або інші b-лактамі антибіотики. Антибіотики слід призначати з обережністю всім пацієнтам із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські засоби. При появі алергічної реакції застосування препарату необхідно припинити. Серйозні реакції гіперчутливості негайного типу можуть вимагати застосування адреналіну та використання інших форм терапії.

Даний лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями травної системи (зокрема в анамнезі), особливо з колітом.

При тривалому лікуванні необхідно регулярно контролювати функціональні показники печінки, нирок та органів гемопоезу.

При застосуванні практично всіх антибіотиків широкого спектра дії повідомляли про випадки псевдомембранозного коліту. Тому важливо враховувати можливість розвитку цієї патології у разі виникнення діареї під час лікування цефепімом. Можливий псевдомембранозний коліт від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. Дослідження вказують на те, що токсин, який продукується *Clostridium difficile*, є основною причиною антибіотикоасоційованого коліту. Після підтвердження діагнозу псевдомембранозного коліту необхідно вживати терапевтичних заходів. Випадки псевдомембранозного коліту помірного ступеня тяжкості можуть зникнути після припинення застосування препарату. У випадку помірного або тяжкого ступеня тяжкості необхідно розглянути необхідність застосування рідин і електролітів, поповнення білків і застосування антибактеріального препарату, ефективного щодо *Clostridium difficile*.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 60 мл/хв) дозу цефепіму необхідно відкоригувати з метою компенсації повільної швидкості ниркового виведення. Через те, що при застосуванні звичайних дозувань цефепіму у пацієнтів з нирковою недостатністю або іншими станами, які можуть погіршувати функцію нирок, можуть мати місце пролонговані концентрації антибіотика в сироватці крові, підтримуюча доза цефепіму таким пацієнтам повинна бути зменшена. При визначенні наступної дози цефепіму слід враховувати ступінь порушення функції нирок, тяжкість інфекції і ступінь чутливості мікроорганізму до антибіотика. У процесі постмаркетингового нагляду препаратів цефепіму були зареєстровані тяжкі побічні реакції, які становили загрозу для життя, або летальні випадки: енцефалопатія (порушення свідомості, включаючи сплутаність свідомості, галюцинації, ступор і кому), міоклонія і судоми. Більшість випадків зафіксовано у пацієнтів із порушеннями функції нирок, які застосовували дози цефепіму, що перевищують рекомендовані. Деякі випадки виникали у пацієнтів, які отримували дози, скориговані з урахуванням функції нирок. У більшості випадків симптоми нефротоксичності були зворотними і зникали після припинення застосування цефепіму та/або після гемодіалізу.

Фармакокінетика цефепіму у хворих із порушеннями функції печінки не змінюється. Коригування дози для таких хворих не потрібне.

Застереження

Малоймовірно, що призначення цефепіму при відсутності доведеної або підозрюваної бактеріальної інфекції або профілактичне застосування буде корисним, при цьому таке призначення може збільшити ризик появи бактерій, несприйнятливих до цього лікарського засобу. Тривале застосування цефепіму (як і інших антибіотиків) може призвести до розвитку суперінфекції. Необхідно проводити повторну перевірку стану пацієнта. У випадку розвитку суперінфекції потрібно вжити відповідних заходів.

Багато цефалоспоринів, включаючи цефепім, асоціюються зі зниженням активності протромбіну. До групи ризику входять пацієнти з порушеннями функції печінки або нирок, пацієнти, які погано харчуються, а також ті, які застосовували тривалий курс антимікробної терапії. Необхідно контролювати протромбін у пацієнтів групи ризику і у разі необхідності призначити вітамін К.

Оскільки препарат містить у своєму складі L-аргінін, він також протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до L-аргініну та пацієнтам з ацидозом. Тому препарат слід застосовувати з обережністю при гіперкаліємії.

У період застосування цефепіму можуть бути отримані позитивні результати прямого тесту Кумбса. При проведенні гематологічних або трансфузійних процедур при визначенні групи крові перехресним способом, коли проводиться антиглобуліновий тест або у процесі тесту Кумбса для новонароджених, матері яких отримували антибіотики групи цефалоспоринів до пологів, слід враховувати, що позитивний тест Кумбса може бути результатом застосування препарату.

Було доведено, що L-аргінін змінює метаболізм глюкози та одночасно збільшує рівень калію у сироватці крові при застосуванні доз, які в 33 рази перевищують максимально рекомендовану дозу цефепіму. Ефекти при більш низьких дозах дотепер невідомі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних і добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося, тому цефепім у період вагітності можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Цефепім проникає у грудне молоко у дуже невеликій кількості, тому на період лікування препаратом годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або 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.

Спосіб застосування та дози.

Звичайне дозування для дорослих становить 1 г, яке слід вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалом у 12 годин. Звичайна тривалість лікування – 7-10 днів, тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування.

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

Рекомендації щодо дозування препарату для дорослих наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Ступінь тяжкості інфекції	Доза та спосіб введення	Частота
Інфекції сечовивідних шляхів легкої та середньої тяжкості	500 мг – 1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	кожні 12 годин
Інші інфекції легкої 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

Профілактика розвитку інфекцій при проведенні хірургічних втручань. За 60 хвилин до початку хірургічної операції дорослим вводити 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хвилин. Після цього додатково вводять 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчини метронідазолу не слід вводити одночасно з цефепімом. Систему для інфузії перед введенням метронідазолу потрібно промити.

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

Порушення функції нирок. Пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дозу препарату необхідно відкоригувати.

Таблиця 4

Рекомендовані дози цефепіму для дорослих

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані дози			
> 50	Звичайне дозування адекватне тяжкості інфекції (див. таблицю 3), 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
------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------

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

Чоловіки:

маса тіла (кг) × (140 - вік)

кліренс креатиніну (мл/хв) = -----;

72 × креатинін сироватки (мг/дл)

Жінки:

кліренс креатиніну (мл/хв) вищенаведене значення × 0,85.

При гемодіалізі за 3 години виділяється з організму 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 між дозами 48 годин.

Дітям віком 1-2 місяці препарат призначають тільки за життєвими показаннями. Стан дітей з масою тіла до 40 кг, які застосовують цефепім, слід постійно контролювати.

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

Розрахунок показників кліренсу креатиніну у дітей:

0,55 × зріст (см)

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

сироватковий креатинін (мг/дл)

або

0,52 × зріст (см)

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

сироватковий креатинін (мг/дл)

Діти віком від 1 до 2 місяців. Цефепім призначають тільки за життєвими показаннями у дозі 30 мг/кг маси тіла кожні 12 або 8 годин залежно від тяжкості інфекції.

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 вимагати більш тривалого лікування.

Дітям з масою тіла 40 кг і більше цефепім призначати як дорослим.

Введення препарату. Препарат можна вводити внутрішньовенно або за допомогою глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у велику м'язову масу (наприклад, у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза – *gluteus maximus*).

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

При внутрішньовенному введенні цефепім розчиняти у стерильній воді для ін'єкцій, у 5 % розчині глюкози для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду, як зазначено у таблиці 5. Вводити внутрішньовенно повільно протягом 3-5 хвилин або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Препарат можна розчиняти у стерильній 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 у концентраціях, що вказані у таблиці 5.

Таблиця 5

Шлях введення	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм отриманого розчину (мл)
Внутрішньовенне введення: 1 г/флакон	10	11,4
Внутрішньом'язове введення: 1 г/флакон	3	4,4

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

Для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників) і визначення чутливості до цефепіму слід 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 пацієнтів із ризиком змішаної аеробної/анаеробної (включаючи *Bacteroides fragilis*) інфекції до ідентифікації збудника можна розпочинати лікування цефепімом у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 1 місяця.

Передозування.

Симптоми. У разі значного перевищення рекомендованих доз, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок, посилюються прояви побічної дії. Симптоми передозування включають енцефалопатію, що супроводжується галюцинаціями, порушеннями свідомості, ступором, комою, міоклонією, епілептоформними нападами, нейром'язовою збудливістю.

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.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії:

нечасті: кандидоз ротової порожнини, вагінальні інфекції;

рідкі: кандидоз.

З боку крові та лімфатичної системи:

дуже часті: позитивний тест Кумбса;

часті: збільшення протромбінового часу або парціального тромбопластинового часу (ПТЧ), анемія, еозинофілія;

нечасті: тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія;

частота невідома: апластична анемія¹, гемолітична анемія¹, агранулоцитоз.

З боку імунної системи:

рідко: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк;

частота невідома: анафілактичний шок.

З боку метаболізму та харчування:

частота невідома: псевдопозитивний результат при визначення глюкози в сечі.

З боку психіки:

частота невідома: сплутаність свідомості, галюцинації.

З боку нервової системи:

нечасто: головний біль;

рідко: судоми, парестезії, дисгевзія, запаморочення;

частота невідома: безсоння, неспокій, епілептиморфні напади, енцефалопатія (втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома), міоклонія, змінений стан свідомості.

З боку серцево-судинної системи:

рідко: вазодилатація;

частота невідома: тахікардія, кровотеча¹.

З боку дихальної системи:

рідко: розлади дихання;

частота невідома: кашель, біль у горлі, задишка.

З боку травної системи:

часто: діарея;

нечасто: коліт, псевдомембранозний коліт, нудота, блювання;

рідко: біль у животі, запор;

частота невідома: диспепсія, шлунково-кишкові розлади.

З боку гепатобіліарної системи:

часто: збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального білірубіну;

частота невідома: гепатит, холестатична жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто: висипання;

нечасто: свербіж, кропив'янка, еритема;

частота невідома: синдром Стівенса-Джонсона¹, мультиформна еритема¹, токсичний епідермальний некроліз¹.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

нечасто: збільшення рівня сечовини крові, збільшення рівня креатиніну у крові;

частота невідома: ниркова недостатність, нефропатична токсичність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

рідко: генітальний зуд.

Загальні розлади та розлади у місці введення:

часто: реакції у місці інфузії, біль у місці ін'єкцій, запалення у місці ін'єкцій;

нечасто: гарячка, запалення у місці інфузії;

рідко: озноб;

частота невідома: флебіт.

Лабораторні показники:

частота невідома: збільшення рівня лужної фосфатази, тимчасове збільшення азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки крові, транзиторна лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, транзиторна тромбоцитопенія.

Інші:

частота невідома: астенія, підвищена пітливість, вагініт, біль у грудях, біль у спині, периферичні набряки.

Можливі побічні реакції, характерні для антибіотиків групи цефалоспоринів: апластична анемія, гемолітична анемія, кровотечі, порушення функції печінки, холестази, панцитопенія.

¹ Побічні реакції, про які повідомляли при застосуванні інших препаратів цього класу.

-

Педіатричні пацієнти

Профіль безпеки цефепіму при застосуванні дітям подібний до профілю безпеки при застосуванні дорослим.

Побічною реакцією, про яку найчастіше повідомляли у клінічних дослідженнях, є висипання.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх 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.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Готові розчини препарату стабільні впродовж 7 днів при температурі зберігання 2-8 °С.

Несумісність.

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

Упаковка.

Порошок у скляному флаконі, що закривається гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком із компонентом «фліп-оф», по 1 або 10 флаконів з порошком у коробці з маркуванням українською мовою.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Свісс Перентералс Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Блок II, Ділянка № 402, 412-414 Промислова зона Керала, GIDC, Ніар Бавла, Ахмедабад, Гуджарат, 382 220, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.