

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РОКСИПІМ
(ROXIPIME)

Склад:

діюча речовина: цефепім;

1 флакон препарату містить цефепіму (у формі цефепіму дигідрохлориду моногідрату) 1,0 г;

допоміжна речовина: аргінін;

1 ампула розчинника містить води для ін'єкцій 10 мл.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: препарат – порошок від білого до блідо-жовтого кольору, розчинник – прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. β -лактамі антибіотики.

Код АТХ J01D E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина лікарського засобу, цефепім, – β -лактамний цефалоспориновий антибіотик IV покоління широкого спектра дії для парентерального застосування. Чинить бактерицидну дію, інгібуючи синтез клітинної стінки.

Активний щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій, включаючи більшість штамів, стійких до аміноглікозидів або цефалоспоринових антибіотиків III покоління.

Цефепім високостійкий до впливу більшості β -лактамаз, має малу спорідненість щодо β -лактамаз, які кодується хромосомними генами, та швидко проникає у грамнегативні бактерії.

Усередині бактеріальних клітин молекулярними мішенями цефепіму є пеніцилінзв'язуючі білки (РВР). У дослідженнях з *Escherichia coli* і *Enterobacter cloacae* цефепім мав найвищу спорідненість із РВР3, РВР2, РВР1а і РВР1b. Ступінь зв'язування цефепіму з пеніцилінзв'язуючим білком РВР2 значно перевищує спорідненість інших цефалоспоринових для парентерального застосування, що може збільшувати антибактеріальну активність цефепіму.

Помірна спорідненість цефепіму щодо РВР 1а і 1в також зумовлює ступінь його бактерицидної активності.

Відношення МБК (мінімальна бактерицидна концентрація)/МІК (мінімальна інгібуюча концентрація) для цефепіму становить менше 2 для більш ніж 80 % ізолятів усіх чутливих грампозитивних та грамнегативних бактерій.

У дослідженнях *in vitro* на ізолятах *Pseudomonas aeruginosa* виявлено синергічну дію цефепіму з аміноглікозидами.

Поширеність резистентності окремих штамів бактерій може варіювати географічно та з плином часу. Тому бажано враховувати інформацію щодо резистентності мікроорганізмів для конкретної місцевості до початку лікування.

Цефепім активний щодо нижчезазначених мікроорганізмів.

Грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* (включаючи їх штами, що продукують β-лактамазу); інші штами стафілококів, включаючи *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококи групи А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококи групи В); *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами із середньою стійкістю до пеніциліну – МІК від 0,1 до 1 мкг/мл); інші β-гемолітичні стрептококи (групи С, G, F), *Streptococcus 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: *Acinetobacter calcoaceticus* (subsp. *anitratus*, *lwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga* spp.; *Citrobacter* spp. (включаючи *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*); *Campylobacter jejuni*; *Enterobacter* spp. (включаючи *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*); *Escherichia coli*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу); *Haemophilus parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Klebsiella* spp. (включаючи *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*); *Legionella* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включаючи штами, що продукують β-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу); *Neisseria meningitidis*; *Pantoea agglomerans* (відомий як *Enterobacter agglomerans*); *Proteus* spp. (включаючи *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*); *Providencia* spp. (включаючи *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*); *Pseudomonas* spp. (включаючи *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*); *Salmonella* spp.; *Serratia* spp. (включаючи *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*); *Shigella* spp.; *Yersinia enterocolitica*.

Цефепім неактивний щодо багатьох штамів *Stenotrophomonas maltophilia* (відомий як *Xanthomonas maltophilia*) (*Pseudomonas maltophilia*).

Анаероби: *Bacteroides spp.*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium spp.*; *Mobiluncus spp.*; *Peptostreptococcus spp.*; *Prevotella melaninogenica* (відомий як *Bacteroides melaninogenicus*), *Veillonella spp.*

Цефепім неактивний щодо *Bacteroides fragilis* і *Clostridium difficile*.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Цефепім повністю абсорбується після внутрішньом'язового введення.

Середні концентрації цефепіму у плазмі крові у дорослих здорових чоловіків через різний період після одноразового внутрішньовенного (в/в) та внутрішньом'язового (в/м) введення у дозах 0,5 мг, 1 мг, 2 мг наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Доза цефепіму	Концентрація цефепіму у плазмі крові (мкг/мл)					
	0,5 години	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 годин
Внутрішньовенне введення						
0,5 г	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
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'язове введення						
0,5 г	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
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

-

-

-

-

-

Розподіл.

Терапевтичні концентрації цефепіму в різних тканинах і рідинах наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Середні концентрації цефепіму в різних рідинах організму (мкг/мл) і в тканинах (мкг/г) у дорослих здорових чоловіків			
Рідини тіла і тканини	Доза (в/в)	Середній час відбору проб (години) після дозування	Середня концентрація

Сеча	0,5 г	0-4	292
	1 г	0-4	926
	2 г	0-4	3120
Жовч	2 г	9,4	17,8
Перитонеальна рідина	2 г	4,4	18,3
Рідина пухирів	2 г	1,5	81,4
Слизова оболонка бронхів	2 г	4,8	24,1
Мокротиння	2 г	4,0	7,4
Простата	2 г	1,0	31,5
Апендикс	2 г	5,7	5,2
Жовчний міхур	2 г	8,9	11,9

Метаболізм.

Цефепім метаболізується в N-метилпіролідін, який швидко перетворюється в оксид N-метилпіролідін. У сечі виявляється приблизно 85 % від введеної дози незміненого цефепіму, менше 1 % N-метилпіролідину, 6,8 % N-оксиду і 2,5 % епімеру цефепіму. Ступінь зв'язування цефепіму з білками плазми крові становить у середньому 16,4 % і не залежить від його концентрації у плазмі крові.

Виведення.

Після введення доз від 250 мг до 2 г період напіввиведення ($T_{1/2}$) цефепіму становить у середньому приблизно 2 години. У здорових добровольців, які отримували цефепім у дозах до 2 г внутрішньовенно з інтервалом 8 годин протягом 9 днів, не спостерігалось його кумуляції в організмі. Середній загальний кліренс становить 120 мл/хв. Цефепім майже повністю виводиться нирками, головним чином шляхом клубочкової фільтрації (середній нирковий кліренс становить 110 мл/хв).

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

Пацієнти з муковісцидозом.

Клінічно значуще поліпшення було відзначено у пацієнтів з муковісцидозом, які приймали цефепім, при гострих захворюваннях легенів (n=24, середній вік 15 років, віковий діапазон 5-47 років). Терапія антибіотиками може не давати бактеріологічну ерадикацію у таких пацієнтів. Клінічно значущих змін у фармакокінетиці цефепіму у хворих на муковісцидоз не спостерігалось.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

У пацієнтів з різним ступенем ниркової недостатності $T_{1/2}$ збільшується, при цьому спостерігається лінійна залежність між загальним кліренсом і кліренсом креатиніну. При порушенні функції нирок слід проводити корекцію дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Середній $T_{1/2}$ у пацієнтів при тяжких порушеннях функції нирок, що потребують проведення діалізу, становить 13 годин при гемодіалізі і 19 годин при постійному перитонеальному діалізі.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки при прийомі одноразової дози цефепіму 1 г

фармакокінетика не змінювалася. Корекція дозування цефепіму не потрібна в цій групі пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Після одноразового внутрішньовенного введення 1 г цефепіму здоровим добровольцям віком від 65 років спостерігалось збільшення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) і зменшення ниркового кліренсу порівняно з молодими добровольцями. У пацієнтів літнього віку з порушеннями функції нирок рекомендується корекція дозування цефепіму (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти.

Дослідження фармакокінетики цефепіму проводили серед дітей віком від 2 місяців до 11 років після одноразового введення або декількох введень лікарського засобу кожні 8 годин і кожні 12 годин. Після одноразової внутрішньовенної ін'єкції загальний кліренс з організму і об'єм розподілу у стаціонарному стані у середньому становили 3,3 мл/хв/кг і 0,3 л/кг відповідно. Виділення незміненого цефепіму із сечею становило 60,4 % від введеної дози, а середній нирковий кліренс становив 2 мл/хв/кг.

Після багаторазового внутрішньовенного введення концентрація цефепіму у плазмі крові у рівноважному стані не відрізнялася від такої після одноразового введення, за винятком незначної акумуляції.

Інші фармакокінетичні параметри у немовлят і дітей не відрізнялися ні при одноразовому, ні при багаторазовому введенні, а також при різних режимах дозування (8 або 12 годин).

Вік і стать пацієнтів суттєво не впливали на фармакокінетику цефепіму.

Після внутрішньом'язового введення максимальна концентрація цефепіму у плазмі крові у рівноважному стані становила в середньому 68 мкг/мл і досягалася через 0,75 години.

Через 8 годин після внутрішньом'язового введення концентрація цефепіму у плазмі крові в середньому становила 6 мкг/мл. Абсолютна біодоступність цефепіму після внутрішньом'язової ін'єкції становила у середньому 82 %.

Біодоступність цефепіму після внутрішньом'язової ін'єкції становила в середньому 82 %.

Концентрації цефепіму ($\pm$ стандартне відхилення) у спинномозковій рідині (СМР) і у плазмі крові і ставлення концентрацій у спинномозковій рідині/плазмі крові у немовлят і дітей представлені в таблиці 3*.

Таблиця 3

Час після введення, години	N	Концентрація у плазмі крові, мкг/мл	Концентрація у СМР, мкг/мл	Співвідношення концентрацій у СМР/плазмі крові
0,5	7	67,1 (51,2)	5,7 (7,3)	0,12 (0,14)
1	4	44,1 (7,8)	4,3 (1,5)	0,10 (0,04)
2	5	23,9 (12,9)	3,6 (2,0)	0,17 (0,09)

4	5	11,7 (15,7)	4,2 (1,1)	0,87 (0,56)
8	5	4,9 (5,9)	3,3 (2,8)	1,02 (0,64)

* Вік пацієнтів варіював від 3,1 місяця до 12 років зі стандартним відхиленням 2,6 (3,0) року. У пацієнтів з підозрою на інфекції центральної нервової системи доза цефепіму становила 50 мг/кг маси тіла при внутрішньовенному введенні протягом 5-20 хвилин кожні 8 годин. Концентрації у плазмі крові та СМР визначалися в кінці введення на 2-й або 3-й день застосування цефепіму.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі.

Лікування таких інфекцій, спричинених чутливими до цефепіму мікроорганізмами:

- інфекції нижніх дихальних шляхів (включаючи пневмонію та бронхіт);
- ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлоенефрит);
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інтраабдомінальні інфекції (включаючи перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів);
- гінекологічні інфекції;
- бактеріємія, спричинена або імовірно спричинена будь-якою з зазначених вище інфекцій;
- фебрильна нейтропенія*;
- профілактика хірургічних інфекцій при проведенні інтраабдомінальних операцій.

Діти.

Лікування таких інфекцій, спричинених чутливими до цефепіму мікроорганізмами:

- пневмонія;
- ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлоенефрит);
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- септицемія;
- фебрильна нейтропенія*;
- бактеріальний менінгіт.

* Цефепім застосовувати у вигляді монотерапії для емпіричного лікування пацієнтів із фебрильною нейтропенією. У пацієнтів з високим ризиком розвитку тяжких інфекцій (наприклад, з нещодавною трансплантацією кісткового мозку, з артеріальною гіпотензією, зі зловиясними захворюваннями крові або тяжкою чи тривалою нейтропенією) монотерапія може бути недостатньою. Таким пацієнтам показана комплексна антибактеріальна терапія (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»).

Емпіричну терапію цефепімом можна розпочати до отримання результатів дослідження чутливості з подальшим коригуванням вибору антибіотика і схеми лікування при необхідності.

Цефепім можна застосовувати як монотерапію до ідентифікації збудника інфекції, оскільки він має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

У пацієнтів з ризиком змішаної аеробної та анаеробної інфекції, особливо у разі можливої наявності нечутливих до цефепіму мікроорганізмів (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»), рекомендується розпочинати супутню терапію антианаеробним препаратом до ідентифікації збудника. Після ідентифікації збудника і визначення чутливості до цефепіму лікування слід проводити відповідно до результатів досліджень.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефепіму та/або до інших допоміжних речовин лікарського засобу, та/або до інших антибіотиків цефалоспоринового класу, β -лактамних антибіотиків (наприклад, до пеніцилінів, карбапенемів, монобактамів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії не проводили.

Антикоагулянти, тромболітики, антиагреганти.

При одночасному застосуванні можливе посилення кровотечі.

Пробенецид.

При одночасному застосуванні посилюється та подовжується дія цефепіму через уповільнення його виведення.

Засоби/напої, які містять алкоголь.

При одночасному застосуванні можлива дисульфірамоподібна або антабусоподібна реакція з нудотою та блюванням.

Бактеріостатичні антибактеріальні засоби.

При одночасному застосуванні можливе зниження ефективності цефепіму.

-

-

-

-

Лабораторні дослідження.

Застосування цефепіму може призвести до хибнопозитивних результатів визначення рівня глюкози у сечі. У зв'язку з цим для визначення рівня глюкози в сечі рекомендується застосовувати ферментні тести з глюкозооксидазою.

Особливості застосування.

Ризик реакцій підвищеної чутливості.

Як і при застосуванні інших β -лактамних антибіотиків, повідомляли про розвиток тяжких реакцій підвищеної чутливості, включаючи летальний наслідок. До початку застосування лікарського засобу слід точно визначити, чи відзначалися раніше у хворого реакції підвищеної чутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорини, пеніциліни, інші β -лактамні антибіотики або інші лікарські засоби.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з астмою в анамнезі або схильним до алергії. На початку лікування пацієнт повинен перебувати під ретельним наглядом.

При появі алергічної реакції застосування лікарського засобу слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування. Тяжкі реакції підвищеної чутливості можуть вимагати застосування адреналіну та інших форм терапії.

Антибактеріальна активність цефепіму.

Перед застосуванням лікарського засобу для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників) та визначення чутливості до цефепіму слід провести відповідні тести (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»).

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв) або іншими станами, які можуть порушувати функцію нирок, дозу лікарського засобу слід відкоригувати з метою компенсації повільної швидкості ниркового виведення. Оскільки при застосуванні цефепіму у звичайних дозах у пацієнтів з нирковою недостатністю або іншими станами, які можуть порушувати функцію нирок, може спостерігатися пролонгована концентрація антибіотика у плазмі крові, тому підтримуюча доза цефепіму таким пацієнтам повинна бути зменшена. При визначенні наступної дози лікарського засобу слід враховувати ступінь порушення функції нирок, тяжкість інфекції і ступінь чутливості мікроорганізму до цефепіму (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

У процесі постмаркетингового нагляду 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 перевищували рекомендовані, рідше – 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. У деяких випадках повідомляли про летальний наслідок.

*Ризик діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*.*

При застосуванні майже усіх антибіотиків, включаючи цефепім, зафіксовано виникнення діареї, асоційованої з *Clostridium difficile* (CDAD), тяжкість проявів якої може варіювати від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Таким чином, важливо враховувати можливість цього діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування антибіотиків розвивається діарея. Слід проводити ретельне спостереження за пацієнтами щодо розвитку CDAD, оскільки про випадки її виникнення повідомляли через два місяці після

антибактеріальної терапії. При підозрі або підтвердженні CDAD необхідно відмінити антибіотикотерапію, яка не впливає на *Clostridium difficile*.

Ризик суперінфекції.

Тривале застосування цефепіму може призвести до розвитку суперінфекції. У разі розвитку суперінфекції необхідно вжити відповідних заходів.

Одночасне застосування з потенційно нефротоксичними засобами.

При одночасному застосуванні цефепіму з потенційно нефротоксичними засобами, такими як аміноглікозиди або сильнодіючі діуретики, слід ретельно контролювати функцію нирок.

Пацієнти літнього віку.

У процесі клінічних досліджень з участю понад 6400 дорослих пацієнтів (35 % віком від 65 років і 16 % віком від 75 років) при застосуванні звичайної рекомендованої дози для дорослих клінічну ефективність і безпеку цефепіму можна було порівняти з такими у дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок, крім пацієнтів літнього і старечого віку. Спостерігалось незначне збільшення $T_{1/2}$ і зниження ниркового кліренсу порівняно з молодшими добровольцями. Пацієнтам із порушеннями функції нирок рекомендується корекція дози лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Оскільки цефепім виводиться головним чином нирками, існує підвищений ризик розвитку токсичних реакцій у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Пацієнтам літнього віку через більш імовірне зниження функції нирок дозу слід підбирати з обережністю і проводити моніторинг функції нирок (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості» та розділ «Побічні реакції»).

Тяжкі побічні реакції спостерігали у пацієнтів літнього віку з нирковою недостатністю при застосуванні звичайних доз цефепіму, такі як оборотна енцефалопатія (порушення свідомості, включаючи сплутаність свідомості, галюцинації, ступор і кому), міоклонія, судоми (включаючи неконвульсивний епілептичний статус) та/або ниркова недостатність (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив на результати лабораторних досліджень.

У період застосування цефепіму можуть бути отримані позитивні результати тесту Кумбса без гемолізу. Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, при лікуванні цефепімом можуть відзначатися хибнопозитивні результати глюкозуричних тестів, проведених із використанням методів, заснованих на відновленні міді (із застосуванням розчину Бенедикта, розчину Фелінга або таблеток «Клінітест»). У зв'язку з цим під час застосування лікарського засобу для визначення глюкози в сечі рекомендується використовувати ферментні тести з глюкозоксидазою.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Адекватні і добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводили. У репродуктивних дослідженнях на мишах, щурах і кроликах не було виявлено прямого або опосередкованого впливу на розвиток плода. Відсутні достатні доклінічні дослідження впливу цефепіму на фертильність і розвиток плода, пологи і постнатальний розвиток. Лікарський засіб рекомендується застосовувати у період вагітності тільки тоді, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю.

Цефепім проникає у грудне молоко в незначній кількості. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати у період годування груддю і тільки тоді, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для дитини.

Фертильність.

У дослідженнях на щурах не спостерігалось негативного впливу на фертильність. Немає даних про вплив цефепіму на фертильність людини. Потенційний ризик для людини невідомий.

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

Дослідження не проводили. Однак при застосуванні цефепіму можливі побічні реакції (порушення свідомості, запаморочення, сплутаність свідомості або галюцинації), що впливають на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення. Дозування лікарського засобу і шлях введення залежать від тяжкості інфекції, функції нирок і загального стану пацієнта.

Спосіб застосування.

Внутрішньовенне введення.

Внутрішньовенно лікарський засіб вводити пацієнтам із тяжкими або життєво небезпечними інфекціями, особливо при ризику розвитку септичного шоку.

Для внутрішньовенної ін'єкції порошок лікарського засобу розчиняти в одному з наступних розчинників (див. таблицю «Приготування розчину для внутрішньом'язового і внутрішньовенного введення» нижче):

- стерильна вода для ін'єкцій;

- 5 % розчин глюкози для ін'єкцій;
- 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій.

Приготований розчин лікарського засобу слід вводити внутрішньовенно повільно протягом 3-5 хвилин.

Для внутрішньовенної інфузії приготований розчин лікарського засобу (приготування див. вище) слід додати у флакон, що містить сумісний розчин для інфузій, і вводити протягом не менше 30 хвилин. Приготований розчин лікарського засобу в концентрації 1-40 мг/мл сумісний з такими розчинами:

- 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій;
- 5 % або 10 % розчин глюкози для ін'єкцій;
- 1/6 М розчин натрію лактату для ін'єкцій;
- 5 % розчин глюкози для ін'єкцій і 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій;
- розчин Рінгера лактату для ін'єкцій і 5 % розчин глюкози для ін'єкцій.

Приготований розчин стабільний протягом 24 годин при температурі 15-25 °С або протягом 7 днів при температурі 2-8 °С.

Внутрішньом'язове введення.

Порошок лікарського засобу слід розчинити в одному з наступних розчинників (обсяги розчинників див. у таблиці «Приготування розчину для внутрішньом'язового і внутрішньовенного введення» нижче):

- стерильна вода для ін'єкцій;
- 5 % розчин глюкози для ін'єкцій;
- 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій;
- бактеріостатична вода для ін'єкцій з парабенами або бензиловим спиртом;
- 0,5 % або 1,0 % розчин лідокаїну гідрохлориду для ін'єкцій*.

Приготований розчин стабільний протягом 24 годин при температурі 15-25 °С або протягом 7 днів при температурі 2-8 °С.

Приготований розчин лікарського засобу слід вводити глибоко внутрішньом'язово у великий м'язовий масив (наприклад, у зовнішній верхній квадрант великого сідничного м'яза). Доза до 1 г може бути введена у вигляді одноразової ін'єкції. Максимальну дозу 2 г слід вводити у вигляді двох ін'єкцій у різні місця.

*Оскільки внутрішньом'язові ін'єкції лікарського засобу зазвичай безболісні, у більшості випадків немає необхідності застосовувати розчин лідокаїну гідрохлориду як розчинник.

Приготування розчину для внутрішньом'язового і внутрішньовенного введення

Таблиця 4

Доза цефепіму/флакон	Об'єм доданого розчинника, мл	Приблизно отриманий об'єм, мл	Приблизна концентрація цефепіму, мг/мл
Внутрішньовенно			
0,5 г	5	5,6	90
1 г	10	11,4	90
2 г	10	12,8	160
Внутрішньом'язово			
0,5 г	1,5	2,2	230
1 г	3,0	4,4	230

Лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці або в одному флаконі для інфузій.

Як і у випадку застосування більшості β-лактамних антибіотиків, розчин цефепіму не слід додавати до розчину метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, сульфату тобраміцину або сульфату нетилміцину через фізичну або хімічну несумісність. Якщо показане одночасне застосування з цефепімом, кожен із цих лікарських засобів слід ввести окремо.

Перед введенням приготованого розчину лікарського засобу необхідно пересвідчитися, що розчин не містить механічних включень. Не слід застосовувати лікарський засіб при наявності сторонніх частинок.

Як і у випадках з іншими цефалоспоридами, приготований розчин лікарського засобу може мати жовто-коричневий колір, що не впливає на його активність і якість.

Режим дозування.

Дорослі та діти з масою тіла > 40 кг з нормальною функцією нирок.

Рекомендований режим дозування для дорослих і дітей з масою тіла > 40 кг з нормальною функцією нирок* представлений у таблиці 5.

Таблиця 5

Тип та ступінь тяжкості інфекції	Доза та шлях введення	Інтервал між введеннями
Інфекції сечовивідних шляхів легкого та середнього ступеня тяжкості	0,5-1,0 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	12 годин
Інші інфекції легкого та середнього ступеня тяжкості	1,0 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово	12 годин
Тяжкі інфекції	2 г внутрішньовенно	12 годин
Дуже тяжкі або життєво небезпечні інфекції	2 г внутрішньовенно	8 годин

*Звичайна тривалість терапії становить 7-10 днів, тяжчі інфекції можуть вимагати більш тривалого лікування. Для емпіричного лікування фебрильної нейтропенії звичайна тривалість лікування становить не менше 7 днів або до зникнення нейтропенії.

Профілактика хірургічних інфекцій при проведенні інтраабдомінальних операцій (дорослі).

За 60 хвилин до початку хірургічної операції необхідно ввести 2 г лікарського засобу внутрішньовенно у вигляді інфузії тривалістю 30 хвилин. Одразу після закінчення інфузії пацієнтові необхідно вводити 0,5 г метронідазолу внутрішньовенно. Внаслідок фармацевтичної несумісності метронідазолу і цефепіму їх не слід змішувати в одному флаконі інфузійного розчину (див. розділ «Несумісність»). Інфузійну систему перед введенням метронідазолу рекомендується промити сумісною рідиною. Під час тривалих (понад 12 годин) хірургічних операцій через 12 годин після введення першої дози лікарського засобу слід повторно ввести таку ж дозу цефепіму з наступним введенням метронідазолу.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок дозування лікарського засобу слід відкоригувати для компенсації зменшеної швидкості виведення цефепіму нирками. Рекомендована початкова доза у пацієнтів з порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості повинна бути такою ж, як і у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Рекомендовані підтримуючі дози для дорослих пацієнтів із порушеннями функції нирок

Таблиця 6

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані підтримуючі дози			
> 50	Звичайна доза, корекція дози не потрібна			
	2 г кожні 8 годин	2 г кожні 12 годин	1 г кожні 12 годин	0,5 г кожні 12 годин
30-50	2 г кожні 12 годин	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	0,5 г кожні 24 години
11-29	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	0,5 г кожні 24 години	0,5 г кожні 24 години
≤ 10	1 г кожні 24 години	0,5 г кожні 24 години	0,25 г кожні 24 години	0,25 г кожні 24 години
Гемодіаліз*	0,5 г кожні 24 години	0,5 г кожні 24 години	0,5 г кожні 24 години	0,5 г кожні 24 години

* За даними фармакокінетичних досліджень у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, слід зменшити дозу лікарського засобу.

Для пацієнтів, яким проводиться гемодіаліз, початкова доза лікарського засобу у перший день терапії становить 1 г, у подальшому добова підтримуюча доза становить 0,5 г при всіх інфекціях, крім фебрильної нейтропенії, при якій добова підтримуюча доза становить 1 г. У день гемодіалізу лікарський засіб потрібно вводити після завершення проведення діалізу. По можливості розчин лікарського засобу вводити в один і той же час щодня.

Якщо відома тільки концентрація креатиніну у плазмі крові у рівноважному стані, кліренс креатиніну (CL_{Cr}) можна розрахувати за такими формулами Кокрофта-Голта:

 Чоловіки:

  CL_{cr} (мл/хв) =

Жінки:

$$CL_{cr} \text{ (мл/хв)} = CL_{cr} \text{ (у чоловіків)} \times 0,85$$

Пацієнти, які знаходяться на діалізі.

При гемодіалізі протягом 3 годин з організму видалається приблизно 68 % введеної дози цефепіму. При постійному амбулаторному перитонеальному діалізі лікарський засіб можна застосовувати у дозах, рекомендованих пацієнтам з нормальною функцією нирок, наприклад 0,5 г, 1 г або 2 г, залежно від тяжкості інфекції, з інтервалами між введеннями 48 годин.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Корекція дози не потрібна.

Діти віком від 1 до 2 місяців.

Досвід застосування цефепіму дітям віком до 2 місяців обмежений. Дітям віком 1-2 місяці цефепім можна застосовувати тільки за життєвими показаннями у дозі 30 мг/кг кожні 12 або 8 годин залежно від тяжкості інфекції. Дози цефепіму 50 мг/кг для пацієнтів віком від 2 місяців і 30 мг/кг для пацієнтів віком 1-2 місяці можна порівняти з дозою 2 г для дорослих. При застосуванні лікарського засобу пацієнти даної вікової групи повинні знаходитися під ретельним наглядом.

Діти з нормальною функцією нирок віком від 2 місяців.

Пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції шкіри і м'яких тканин.

Звичайна рекомендована доза дітям з масою тіла ≤ 40 кг становить 50 мг/кг кожні 12 годин протягом 10 днів. У разі більш тяжких інфекцій інтервал між введеннями може бути скорочений до 8 годин.

Сепсис, бактеріальний менінгіт і емпіричне лікування фебрильної нейтропенії.

Звичайна рекомендована доза дітям з масою тіла ≤ 40 кг становить 50 мг/кг кожні 8 годин протягом 7-10 днів.

Для дітей з масою тіла ≥ 40 кг режим дозування аналогічний такому у дорослих. Доза для дітей не повинна перевищувати максимальну рекомендовану дозу для дорослих (2 г кожні 8 годин).

Досвід внутрішньом'язового введення цефепіму у дітей обмежений.

Діти з порушеннями функції нирок.

Оскільки цефепім виводиться в основному нирками, у дітей з порушеннями функції нирок дозу лікарського засобу слід відкоригувати, збільшуючи інтервали між введеннями та/або зменшуючи дозу відповідно до рекомендованих підтримуючих доз для дорослих пацієнтів з порушеннями функції нирок.

За відомою концентрацією креатиніну у плазмі крові обчислюють кліренс креатиніну за такими формулами:



$$\boxed{\times} \boxed{\times} \text{CL}_{\text{cr}} \text{ (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} =$$

або



$$\boxed{\times} \boxed{\times} \text{CL}_{\text{cr}} \text{ (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} =$$

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку через більш імовірне зниження функції нирок лікарський засіб слід застосовувати з обережністю і проводити моніторинг функції нирок. Пацієнтам із порушеннями функції нирок рекомендується корекція дозування.

Діти.

Лікарський засіб можна застосовувати дітям віком від 1 місяця.

Передозування.

Симптоми.

Симптоми передозування включають енцефалопатію (що супроводжується порушенням свідомості, галюцинаціями, ступором, комою), міоклонію, судоми (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування.

У разі передозування слід проводити симптоматичну терапію. При значному перевищенні рекомендованих доз цефепіму, особливо у хворих з порушеннями функції нирок, потрібно проводити гемодіаліз. Перитонеальний діаліз неефективний. Випадкове передозування спостерігалася при застосуванні високих доз цефепіму у пацієнтів з порушеннями функції нирок (див. розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

Побічні реакції.

При застосуванні інших цефалоспоринів зафіксовано такі побічні реакції: синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, токсична нейропатія, апластична анемія, гемолітична анемія, геморагія і хибнопозитивні результати визначення рівня глюкози в сечі.

У клінічних дослідженнях цефепіму (n=5598) найчастішими побічними реакціями були реакції з боку травного тракту та реакції підвищеної чутливості.

З боку імунної системи:

часто – висипання; нечасто – свербіж, кропив'янка; дуже рідко – анафілаксія.

З боку нервової системи:

нечасто – головний біль; рідко – запаморочення, парестезія, порушення смаку; дуже рідко – судоми.

З боку травного тракту:

часто – діарея; нечасто – нудота, блювання, кандидоз слизової оболонки порожнини рота, коліт

(включаючи псевдомембранозний коліт); рідко – абдомінальний біль, запор, кандидоз.

Інші реакції:

часто – реакції у місці введення при внутрішньовенній інфузії, у тому числі флебіт, запалення і біль у місці внутрішньом'язової ін'єкції; нечасто – гарячка, вагініт, еритема;

рідко – вазодилатація, задишка, генітальний свербіж, озноб, запалення у місці ін'єкції при внутрішньовенній інфузії.

Післяреєстраційний досвід застосування.

Нижченаведені побічні реакції класифікували наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити частоту їх виникнення з існуючих даних). У межах кожної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення їх ступеня проявів.

Інфекції та інвазії:

нечасто – кандидоз слизової оболонки порожнини рота, вагінальні інфекції; рідко – кандидоз.

З боку крові та лімфатичної системи:

часто – анемія, еозинофілія; нечасто – тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія; частота невідома – апластична анемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи:

рідко – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк; частота невідома – анафілактичний шок.

З боку психіки:

частота невідома – сплутаність свідомості, галюцинації.

З боку нервової системи:

нечасто – головний біль; рідко – судоми, парестезія, дисгевзія, запаморочення; частота невідома – кома, ступор, енцефалопатія, змінений стан свідомості, міоклонус.

З боку судин:

часто – флебіт у місці введення; рідко – вазодилатація; частота невідома – геморагія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

рідко – диспное.

З боку травного тракту:

часто – діарея; нечасто – псевдомембранозний коліт, коліт, нудота, блювання; рідко – біль у животі, запор; частота невідома – шлунково-кишкові розлади.

З боку шкіри і підшкірних тканин:

часто – висипання; нечасто – еритема, кропив'янка, свербіж; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз*, синдром Стівенса–Джонсона*, мультиформна еритема*.

З боку нирок і сечовивідних шляхів:

частота невідома – порушення функції нирок, токсична нефропатія*.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

частота невідома – свербіж у ділянці геніталій.

З боку організму в цілому та порушення у місці введення:

часто – реакції у місці інфузії, біль у місці введення, запалення у місці введення; нечасто – гарячка, запалення у місці інфузії; рідко – озноб.

Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень:

дуже часто – позитивний результат проби Кумбса; часто – підвищення рівня лужної фосфатази, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення білірубину плазми крові, подовження протромбінового часу, подовження часткового тромбoplastиного часу; нечасто – підвищення рівня сечовини плазми крові, креатиніну плазми крові; частота невідома – хибнопозитивний результат визначення рівня глюкози плазми сечі*.

*Побічні реакції, зазвичай притаманні іншим засобам групи цефалоспоринів.

Діти.

Профіль безпеки цефепіму у новонароджених і дітей аналогічний такому у дорослих. Найчастішою побічною реакцією, про яку повідомляли у клінічних дослідженнях, були висипання.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користі/ризиків при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

Препарат Роксипім – 3 роки.

Розчинник – 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Приготований розчин придатний для застосування протягом 24 годин при температурі 15-25 °С або протягом 7 діб при температурі 2-8 °С.

Несумісність.

Лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці або в одному флаконі для інфузій. Застосовувати лише ті розчинники, що зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Як і у випадку більшості β-лактамних антибіотиків, розчин цефепіму не слід додавати до розчину метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобрамицину або нетилміцину через фізичну або хімічну несумісність. Якщо показана супутня терапія з цефепімом, кожен із цих лікарських засобів необхідно вводити окремо.

Упаковка.

1 флакон з порошком у комплекті з 1 ампулою розчинника (води для ін'єкцій), по 10 мл у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ФармаВіжн Сан. ве Тідж. А.Ш./

PharmaVision San. ve Tic. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Давутпаша Джад. №145 Зейтінбурну Стамбул, Туреччина/

Davutpasa Cad. No:145 Zeytinburnu Istanbul, Turkey.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.