

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФЕПІМ

CEFERIME

Склад:

діюча речовина: ceferime;

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

допоміжна речовина: L-аргінін.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины четвертого покоління.

Код АТХ J01D E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефепім — β -лактамний цефалоспориновий антибіотик IV покоління широкого спектра дії для парентерального застосування. Чинить бактерицидну дію. Активний щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій, включаючи більшість штамів, стійких до аміноглікозидів або цефалоспоринових антибіотиків III покоління, таких як цефтазидим. Цефепім високостійкий до гідролізу β -лактамазами, має малу спорідненість відносно β -лактамаз, що кодуються хромосомними генами, швидко проникає у грамнегативні бактеріальні клітини. Ступінь зв'язування цефепіму з пеніцилінзв'язуючим білком РВР 3 значно перевищує спорідненість інших цефалоспоринів для парентерального застосування. Помірна спорідненість цефепіму з РВР 1a і 1b також зумовлює ступінь його бактерицидної активності. Відношення МБК (мінімальна бактерицидна концентрація) до МПК (мінімальна пригнічувальна концентрація) цефепіму становить менше 2 для більш ніж 80 % ізолятів усіх чутливих грампозитивних та грамнегативних бактерій.

Цефепім чинить дію шляхом пригнічення синтезу ферментів стінки бактерії.

Цефепім активний щодо таких мікроорганізмів:

грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу); *Staphylococcus epidermidis* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу); інші штами стафілококів, включаючи *S. hominis*, *S. Saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококи групи А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококи групи В); *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами із середньою стійкістю до пеніциліну — МПК 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* (включаючи підвиди *Anitratus*, *Iwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga spp.*; *Citrobacter spp.*, включаючи *C. diversus*, *C. freundii*, *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу); *Haemophilus 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); *Neisseria meningitidis*; *Providencia spp.* (включаючи *P. retigeri*, *P. stuartii*); *Salmonella spp.*; *Serratia* (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella spp.*; *Yersinia enterocolitica*.

Цефепім неактивний відносно деяких штамів *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*);

анаероби: *Bacteroides spp.*, включаючи *B. melaninogenicus* та інші мікроорганізми ротової порожнини, що належать до *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium spp.*; *Mobiluncus spp.*; *Peptostreptococcus spp.*; *Veillonella spp.*

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

Фармакокінетика.

Цефепім повністю всмоктується після внутрішньом'язового введення.

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

Концентрації цефепіму у 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
500 мг в/в	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2

1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 г в/в	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 мг в/м	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 г в/м	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

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 і не залежить від дози в діапазоні 250 мг — 2 г. При дозі до 2 г внутрішньовенно з інтервалом 8 годин протягом 9 днів не спостерігалася кумуляція препарату в організмі.

Цефепім метаболізується у N-метилпіролідін, який швидко перетворюється в оксид N-метилпіролідину. Цефепім виділяється головним чином шляхом гломерулярної фільтрації (загальний кліренс цефепіму становить приблизно 120 мл/хв, середній печінковий кліренс — 110 мл/хв). У сечі виділяється приблизно 80-85 % 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.

Для пацієнтів віком від 65 років з нормальною функцією нирок не потрібна корекція дози препарату.

У пацієнтів з нирковою недостатністю період напіввиведення цефепіму збільшується, при цьому спостерігається лінійна залежність між загальним кліренсом препарату та кліренсом креатиніну. Період напіввиведення у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок, які потребують лікування гемодіалізом, становить 13 годин, а при безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі — 19 годин. Для пацієнтів з аномальною функцією нирок дозу слід підбирати індивідуально.

Фармакокінетика цефепіму у пацієнтів із порушеннями функції печінки або муковісцидозом не змінюється. Корекція дози для таких пацієнтів не потрібна.

Діти. Дослідження фармакокінетики цефепіму проводили серед дітей віком від 2 місяців до 11 років після одноразового введення або декількох введень препарату кожні 8 годин і кожні 12 годин. Після одноразової внутрішньовенної ін'єкції загальний кліренс і об'єм розподілу в стаціонарному стані у середньому становили 3,3 ($\pm 1,0$) мл/хв/кг і 0,3 ($\pm 0,1$) л/кг відповідно. Виділення незміненого цефепіму із сечею становило 60,4 ($\pm 30,4$) % від введеної дози, а середній нирковий кліренс становив 2,0 ($\pm 1,1$) мл/хв/кг. Вік і стать пацієнтів суттєво не впливали на загальний кліренс препарату та об'єм розподілу з урахуванням поправки на масу тіла. У разі введення дози цефепіму 50 мг/кг кожні 12 годин кумуляція препарату не відзначалася, у той час як максимальна концентрація у плазмі крові, площа під кривою і період напіввиведення збільшувалися приблизно на 15 % у стаціонарному стані в разі введення за схемою 50 мг/кг кожні 8 годин. Експозиція цефепіму у дітей після внутрішньовенного введення дози 50 мг/кг була подібна експозиції у дорослих після внутрішньовенного введення дози 2 г. Після внутрішньом'язового введення максимальна концентрація цефепіму у плазмі крові в 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 %.

У разі неможливості провести ідентифікацію збудника інфекції та визначити його чутливість до антибіотиків або за відсутності часу цефепім можна застосовувати як емпіричну терапію, оскільки він має широкий спектр антибактеріальної дії. У хворих із ризиком змішаної аеробно-анаеробної інфекції до ідентифікації збудника можна розпочинати лікування цефепімом у комбінації з антианаеробним препаратом.

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

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 ± 51,2	5,7 ± 0,14	0,12 ± 0,14
1	44,1 ± 7,8	4,3 ± 1,5	0,10 ± 0,04
2	23,9 ± 12,9	3,6 ± 2,0	0,17 ± 0,09
4	11,7 ± 15,7	4,2 ± 1,1	0,87 ± 0,56
8	4,9 ± 5,9	3,3 ± 2,8	1,02 ± 0,64

* вік від 3,1 місяця до 12 років зі стандартним відхиленням у віці ± 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 визначалась у кінці введення на 2 або 3 день лікування препаратом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі.

Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

- дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;
- шкіри та підшкірної клітковини;
- інтраабдомінальні інфекції, в тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів;
- інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит;
- гінекологічні;
- 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;
- септицемія;
- емпірична терапія пацієнтів із нейтропенічною гарячкою;
- бактеріальний менінгіт.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосовуючи високі дози аміноглікозидів одночасно з цефепімом, слід уважно стежити за функцією нирок через потенційну нефротоксичність та ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків. Підвищення нефротоксичності відзначалося 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 або 10 % розчин глюкози для ін'єкцій; розчин 6 М розчин натрію лактату для ін'єкцій; розчин 5 % глюкози і 0,9 % натрію хлориду для ін'єкцій; розчин Рінгера з лактатом з 5 % розчином декстрози для ін'єкцій.

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

Супутнє лікування *бактеріостатичними антибіотиками* може впливати на дію *бета-лактамних антибіотиків*.

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, засновані на ферментній реакції окислення глюкози.

Особливості застосування.

Гіперчутливість

Перед застосуванням препарату необхідно з'ясувати, чи відзначалися раніше у пацієнта реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорины, пеніциліни або інші бета-лактамі антибіотики.

Цефепім слід застосовувати з обережністю пацієнтам з астмою або алергічним діатезом. Стан пацієнта необхідно ретельно контролювати під час першого введення. Якщо виникає алергічна реакція, лікування слід негайно припинити.

Антибіотики слід призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські засоби. При появі алергічної реакції застосування препарату слід припинити. Серйозні реакції гіперчутливості негайного типу можуть вимагати застосування адреналіну та інших форм терапії.

У пацієнтів з високим ризиком тяжких інфекцій (наприклад у пацієнтів, які мали в анамнезі трансплантацію кісткового мозку при зниженій його активності на тлі злоякісної гемолітичної патології з тяжкою прогресуючою нейтропенією) монотерапія може бути недостатньою, тому показана комплексна антимікробна терапія.

Антибактеріальна активність цефепіму

Малоймовірно, що призначення цефепіму при відсутності доведеної або підозрюваної бактеріальної інфекції або його профілактичне застосування буде корисним, але це може збільшити ризик появи бактерій, несприйнятливих до цього лікарського засобу. Тривале застосування цефепіму (як і інших антибіотиків) може призводити до розвитку суперінфекції. Необхідно проводити повторну перевірку стану пацієнта. У разі розвитку суперінфекції необхідно розпочати адекватні заходи лікування.

Ниркова недостатність

Пацієнтам із порушенням функції нирок (з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв) дозу препарату слід відкоригувати, щоб компенсувати сповільнення швидкості ниркового виведення. Оскільки високі концентрації антибіотика у сироватці крові можуть мати місце при звичайних дозах у пацієнтів з нирковою недостатністю або іншими станами, що можуть погіршити функції нирок, при введенні цефепіму таким пацієнтам підтримуюча доза повинна бути знижена. При визначенні наступної дози препарату слід враховувати ступінь порушення функції нирок, тяжкість інфекції і сприйнятливості до мікроорганізмів, які спричинили інфекцію.

Під час постмаркетингового дослідження були зареєстровані наступні серйозні побічні реакції, які становили загрозу для життя, або летальні випадки: оборотна енцефалопатія (порушення свідомості, включаючи сплутаність, галюцинації, ступор і кома), міоклонус, судоми (у т.ч. епілептичний статус) та/або ниркова недостатність. Більшість випадків спостерігалися у пацієнтів з нирковою недостатністю, які отримували дози цефепіму, що перевищували рекомендовані.

Інколи вказані реакції виникали у пацієнтів, які отримували дози, скориговані з урахуванням функції нирок. У більшості випадків симптоми нефротоксичності були оборотні і зникали після припинення застосування цефепіму та/або після гемодіалізу.

Clostridium difficile асоційована діарея

Повідомлялося про антибіотико-асоційовану діарею та антибіотико-асоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт та діарею, пов'язану з *Clostridium difficile*, у зв'язку з застосуванням майже всіх антибіотиків, включаючи цефепім, що може варіювати від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. Тому важливо враховувати цей діагноз у пацієнтів, у яких розвивається серйозна діарея під час або після застосування цефепіму. Якщо підозрюється або підтверджується антибіотико-асоційована діарея або антибіотико-асоційований коліт, слід припинити лікування антибактеріальними засобами, включаючи цефепім, і негайно розпочати адекватні терапевтичні заходи. Препарати, що пригнічують перистальтику, в даній ситуації протипоказані.

Псевдомембранозний коліт легкого ступеня може зникнути після припинення застосування лікарського засобу. У разі псевдомембранозного коліту помірного і тяжкого ступенів потрібно розглянути необхідність застосування рідин та електролітів, поповнення білків і застосування антибактеріального препарату, ефективного щодо *Clostridium difficile*.

З обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями травного тракту (зокрема в анамнезі), особливо колітом.

Пацієнти літнього віку

Відомо, що цефепім значною мірою виділяється нирками і ризик токсичних реакцій на цей препарат може бути вищим у пацієнтів з нирковою недостатністю. Оскільки літні пацієнти більш схильні до зниження функції нирок, слід обережно підходити до вибору дози, а функцію нирок слід контролювати.

Серологічне тестування

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

При проведенні гематологічних або трансфузійних процедур при визначенні групи крові перехресним способом, коли проводиться антиглобуліновий тест або при проведенні тесту Кумбса для новонароджених, матері яких отримували антибіотики групи цефалоспоринів до пологів, слід враховувати, що позитивний тест Кумбса може бути результатом застосування препарату.

При проведенні аналізу сечі на глюкозурію можливий хибно-позитивний результат. Із цієї причини визначення глюкози в сечі слід проводити глюкозооксидазними методами у період лікування препаратом.

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

Необхідно здійснювати контроль протромбінового часу.

При застосуванні дітям та дорослим лідокаїну як розчинника слід врахувати інформацію з безпеки лідокаїну.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб у період вагітності можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Цефепім проникає у грудне молоко у невеликій кількості, тому під час застосування препарату годування груддю слід припинити.

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

Вплив цефепіму на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не вивчали, однак слід враховувати, що при прийомі лікарського засобу можуть виникнути побічні реакції з боку нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Звичайне дозування для дорослих і дітей становить 1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 12 годин. Звичайна тривалість лікування становить 7-10 днів. Тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування. Однак дозування і шлях введення варіюють залежно від чутливості, локалізації та типу мікроорганізмів, ступеня тяжкості інфекції, а також віку та функціонального стану організму пацієнта. Рекомендації щодо дозування цефепіму для дорослих наведені у таблиці 2.

Таблиця 2.

Інфекція	Доза	Частота застосування
Інфекції сечовивідних 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 загрожуючі життю інфекції	2 г в/в	кожні 8 годин

Пацієнтам віком від 65 років з нормальною функцією нирок корекція дози не потрібна.

Профілактика можливого інфікування при проведенні хірургічних операцій. 2 г препарату вводити внутрішньовенно краплинно впродовж 30 хвилин за 1 годину до початку хірургічної

операції. Після закінчення введення додатково вводити 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчин метронідазолу не слід вводити одночасно з цефепімом. У випадку одночасного застосування кожен антибіотик вводити в окремих системах. При застосуванні однієї системи для двох препаратів перед інфузією метронідазолу систему слід промити.

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

Діти віком від 1 до 2 місяців. Застосовувати тільки за життєвими показаннями. Вводити у дозі 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. Дітям з масою тіла до 40 кг рекомендована доза 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 (пацієнтам із фебрильною нейтропенією та бактеріальним менінгітом — кожні 8 годин). Тривалість терапії становить 7–10 днів, тяжкі інфекції можуть вимагати тривалішого лікування. Дітям з масою тіла від 40 кг препарат призначати, як і дорослим.

Для дітей з порушенням функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями.

Порушення функції нирок. Цефепім виводиться нирками шляхом клубочкової фільтрації, тому пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) необхідно коригувати режим введення препарату. При цьому початкова доза лікарського засобу аналогічна дозі для пацієнтів із незміненою функцією нирок. Рекомендовані підтримуючі дози препарату наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані підтримуючі дози			
	Інфекції сечовивідних шляхів (легкого та середнього ступеня тяжкості)	Інші інфекції (легкого та середнього ступеня тяжкості)	Тяжкі інфекції	Дуже тяжкі та загрожуючі життю інфекції
> 50	500 мг кожні 12 годин	1 г кожні 12 годин	2 г кожні 12 годин	2 г кожні 8 годин
	Звичайне дозування адекватне тяжкості інфекції, корекція дози не потрібна			
30-50	500 мг кожні 24 години	1 г кожні 24 години	2 г кожні 24 години	2 г кожні 12 годин
11-29	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	1 г кожні 24 години	2 г кожні 24 години
≤ 10	250 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	1 г 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, тоді кліренс креатиніну можна визначати за наведеною нижче формулою:

Чоловіки:

$$\text{маса тіла (кг)} \times (140 - \text{вік})$$

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв)} = \text{-----}$$

$$72 \times \text{креатинін сироватки крові (мг/дл)}$$

Жінки:

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв) значення, вираховане за вищенаведеною формулою} \times 0,85$$

При гемодіалізі за 3 години з організму виділяється приблизно 68 % від введеної дози препарату. Після завершення кожного сеансу гемодіалізу необхідно вводити повторну дозу, що дорівнює початковій дозі. При безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі лікарський засіб можна застосовувати в нормальних рекомендованих дозах 500 мг, 1 г або 2 г, залежно від тяжкості інфекції, з інтервалом між введеннями разової дози 48 годин.

При порушенні функції нирок у дітей рекомендовано зниження дози або подовження інтервалу між введеннями, як вказано в таблиці 3.

Розрахунок показників кліренсу креатиніну у дітей:

$$0,55 \times \text{зріст (см)}$$

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = \text{-----}$$

$$\text{сироватковий креатинін (мг/дл)}$$

або

$$0,52 \times \text{зріст (см)}$$

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = \text{-----} - 3,6$$

$$\text{сироватковий креатинін (мг/дл)}$$

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

Внутрішньовенне введення. Внутрішньовенний шлях введення переважно застосовується пацієнтам із тяжкими або загрозливими для життя інфекціями.

При внутрішньовенному способі введення цефепім розчинити в 5 або 10 мл стерильної води для ін'єкцій, у 5 % розчині глюкози для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду, як зазначено у таблиці 4. Вводити внутрішньовенно повільно протягом 3–5 хвилин або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Лікарський засіб розчинити 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 в концентраціях, що вказані у таблиці 4.

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

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	3,0	4,4	230

Як і інші лікарські засоби, що застосовують парентерально, готові 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 препарат можна застосовувати як монотерапію ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника, оскільки 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 у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Діти.

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 1 місяця.

Передозування.

Симптоми: у разі значного перевищення рекомендованих доз, особливо у пацієнтів з

порушеною функцією нирок, посилюються прояви побічної дії. Симптоми передозування включають енцефалопатію, що супроводжується галюцинаціями, порушенням свідомості, ступором, комою, міоклонією, епілептиформними нападами, нейром'язовою збудливістю.

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

Побічні реакції.

Побічні реакції спостерігаються рідко.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання, свербіж, кропив'янка.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, кандидоз ротової порожнини, діарея, коліт (у тому числі псевдомембранозний), запор, біль у животі, диспепсія, зміна відчуття смаку.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: гепатит, холестатична жовтяниця.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, неспокій, безсоння, парестезії, сплутаність/втрата свідомості, судоми/епілептиформні напади, міоклонія, енцефалопатія, галюцинації, ступор, кома.

Загальні розлади та реакції у місці введення: підвищення температури тіла, пітливість, біль у грудях/спині, астенія, зміни у місці введення, включаючи запалення, флебіт, біль.

Інфекції: кандидоз, вагініт, генітальний свербіж, псевдомембранозний коліт, інші суперінфекції.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: розлади дихання, кашель, біль у горлі, задишка.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, вазодилатація, біль у ділянці серця.

З боку нирок та сечовидільної системи: ниркова недостатність.

З боку крові та лімфатичної системи: анемія, еозинофілія, транзиторна лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

Лабораторні показники: збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубіну у плазмі крові, збільшення протромбінового часу або парціального тромбoplastинового часу (ПТТ) і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу, тимчасове збільшення азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки крові, псевдопозитивна реакція на глюкозу в сечі.

Крім вищезазначених побічних реакцій, можливі побічні реакції, характерні для антибіотиків групи цефалоспоринів: синдром Стівенса — Джонсона, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, токсична нефропатія, апластична анемія, гемолітична анемія,

кровотечі, порушення функції печінки, холестази, панцитопенія.

Повідомлення про підозрювані 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 до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Приготовлені розчини препарату для внутрішньом'язового і внутрішньовенного введення можна зберігати протягом 24 годин при кімнатній температурі або 7 днів у холодильнику (2–8 °С).

Несумісність.

Не змішувати в одній ємності з іншими лікарськими засобами (такими як розчини метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобрамицину або нетилміцину), окрім розчинників, зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 1 або по 5, або по 10 флаконів з порошком для розчину для ін'єкцій у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

НСПС Хебей Хуамін Фармасьютікал Компані Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

№.98 Хуан Род, Економік енд Технолоджікал Девелопмент Зоне, Шічжуанг, СН 052165, Китай.