

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
Ц Е П І М
(СЕРІМ)

Склад:

діюча речовина: сеферіме

1 флакон містить цефепіму гідрохлориду у кількості, еквівалентнійг цефепіму;

допоміжна речовина: L-аргінін.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування.Цефалоспорины IV покоління.

Код АТС J01D E01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі.

Інфекції, спричинені чутливими до Цефепіму мікроорганізмами, а саме:

- інфекції дихальних шляхів (включаючи госпітальну та негоспітальну пневмонію, гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інтраабдомінальні інфекції (включаючи перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів);
- гінекологічні інфекції;
- септицемія;

Емпірична терапія хворих на нейтропенічну гарячку.

Профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

Діти.

- Пневмонія;
- інфекції сечовивідних шляхів (як ускладнені, наприклад, пієлонефрит, так і без ускладнень);
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- септицемія;
- емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою;
- бактеріальний менінгіт.

Противоказання.

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

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на переносимість.

Звичайне дозування для дорослих становить 1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 12 годин.

Звичайна тривалість лікування становить 7-10 днів. При тяжких і загрозливих для життя інфекціях призначають по 2 г через 8-12 годин, і тривалість лікування може продовжуватися.

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

Рекомендації стосовно дозування Цефепіму для дорослих наведені в таблиці 1.

за 60 хвилин до початку операції дорослим вводиться 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хвилин. Після закінчення вводиться 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Не слід вводити ці препарати одночасно, систему для інфузії перед введенням метронідазолу слід промити. Під час тривалих (понад 12 годин) хірургічних операцій через 12 годин після першої дози рекомендується повторне введення рівної дози препарату Цефепім з подальшим введенням метронідазолу.

Діти від 1 до 2 місяців. Тільки за життєвими показаннями 30 мг/кг маси тіла через 12 або 8 годин, залежно від тяжкості інфекції.

Діти від 2 місяців. Максимальна доза для дітей не має перевищувати рекомендовану дозу для дорослих. Звичайна рекомендована доза для дітей з масою тіла до 40 кг у разі ускладнених або неускладнених інфекцій сечових шляхів (включаючи пієлонефрит), неускладнених інфекцій шкіри, пневмонії, а також у разі емпіричного лікування фебрильної нейтропенії становить 50 мг/кг через 12 годин (хворим з фебрильною нейтропенією та бактеріальним менінгітом через 8 годин). Звичайна тривалість лікування становить 7-10 днів, тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування.

Дітям з масою тіла понад 40 кг призначають такі ж дози, як і дорослим.

Порушення функції нирок. Для дорослих із порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дозу препарату необхідно скоригувати. Початкова доза має бути такою ж, як і для хворих з нормальною функцією нирок. Рекомендовані підтримуючі дози Цефепіму наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Кліренс креатиніну, мл/хв	Рекомендовані дози			
>50	Звичайне дозування, що рекомендується адекватно тяжкості інфекції (див. попередню таблицю), коригування дози не потрібно			
	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

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

Чоловіки:

;

Жінки: $\text{Кліренс креатиніну (мл/хв)} = \text{вищенаведене значення} \square 0,85.$

При гемодіалізі за 3 години з організму виділяється приблизно 68 % 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 або 2 г залежно від тяжкості інфекції з інтервалом 48 годин.

Дітям при порушеній функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями, як показано вище у таблиці.

ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТУ. Цефепім можна вводити внутрішньовенно або за допомогою глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у сідничний м'яз.

Внутрішньовенне введення. Внутрішньовений шлях введення кращий для хворих із тяжкими або загрозливими для життя інфекціями. При внутрішньовенному способі введення препарат розчиняють у 10 мл стерильної води для ін'єкцій, у 5 % розчині глюкози для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду, як зазначено у наведеній нижче таблиці. Вводять внутрішньовенно, повільно, протягом 3-5 хвилин або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Розчиняють у стерильній воді для ін'єкцій, 0,9 % розчині натрію хлориду, 5 % розчині глюкози для ін'єкцій в об'ємах, що наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Шлях введення	Об'єм розчину для розведення, мл	Приблизний об'єм одержаного розчину, мл	Приблизна концентрація цефепіму, мг/мл
В/в	10	11,4	90
В/м	3	4,4	230

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

Для ідентифікації збудників і визначення чутливості до цефепіму слід зробити відповідні мікробіологічні дослідження. Однак цефепім можна застосовувати у формі монотерапії ще до ідентифікації збудника, тому що він має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У хворих із ризиком змішаної аеробно/анаеробної (включаючи *Bacteroides fragilis*) інфекції до ідентифікації збудника можна розпочати терапію цефепімом у комбінації з антианаеробним препаратом.

Побічні реакції.

Цефепім зазвичай добре переноситься, побічні ефекти зустрічаються з частотою 0,1-1 %. Можливі такі побічні ефекти:

гіперчутливість: свербіж, кропив'янка;

з боку травного тракту: нудота, блювання, кандидоз ротової порожнини, діарея, коліт (у тому числі псевдомембранозний);

з боку центральної нервової системи: головний біль;

інші: гарячка, вагініт, еритема.

З частотою від 0,05 % до 0,1 %: біль у животі, запор, вазодилатація, розлади дихання, запаморочення, парестезія, генітальний свербіж, кандидоз.

З частотою менше 0,05 % спостерігалися анафілаксія та епілептиформні напади.

Локальні реакції у місці введення препарату *при внутрішньовенному* – флебіт та запалення; *при внутрішньом'язовому* – біль, запалення.

Постмаркетингові дослідження:

енцефалопатії (втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома), епілептиформні напади, міоклонія та/чи порушення функції нирок були відзначені у пацієнтів з нирковою недостатністю, які отримували некоректні дози Цефепіму;

анафілаксія, в тому числі анафілактичний шок, транзиторна лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз та тромбоцитопенія.

Лабораторні показники: збільшення рівня АЛАТ, АсАТ, лужної фосфатази, загального білірубіну, анемія, еозинофілія, збільшення протромбінного часу або парціального тромбoplastинового часу (ПТТ) і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу. Тимчасове збільшення азоту сечовини крові та/чи креатиніну сироватки і транзиторна тромбоцитопенія відзначалися у менш ніж 0,5 % хворих. Також відзначалися транзиторна лейкопенія і нейтропенія.

Передозування.

Симптоми: у випадках значного перевищення рекомендованих доз, особливо у хворих із 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 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних і добре контрольованих досліджень щодо застосування препарату вагітним жінкам не проводилося. Препарат можна застосовувати в період вагітності тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик, під ретельним наглядом лікаря. Цефепім проникає у грудне молоко в дуже низьких концентраціях, під час лікування годування груддю слід припинити.

Діти.

Застосовують дітям віком старше 1 місяця.

Особливості застосування.

Не призначати, якщо в анамнезі спостерігалися реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорины, пеніциліни або інші β-лактамі антибіотики. При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити. Тяжкі реакції гіперчутливості негайного типу потребують застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

У пацієнтів з високим ризиком тяжких інфекцій монотерапія може бути недостатньою, тому показана комплексна антимікробна терапія.

Антибіотики широкого спектра дії, особливо при тривалому застосуванні, можуть спричиняти псевдомембранозний коліт, тому слід звертати увагу на виникнення діареї під час лікування препаратом. Легкі форми коліту можуть минати після закінчення терапії, помірні або тяжкі станні можуть потребувати спеціального лікування.

Як і у випадку з іншими антибіотиками, застосування цефепіму може призводити до колонізації нечутливою мікрофлорою. При розвитку суперінфекції під час лікування необхідно вжити відповідні заходи.

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

Не вивчалось.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосовуючи одночасно високі дози аміноглікозидів, слід ретельно контролювати функцію нирок через потенційну нефротоксичність та ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків.

Нефротоксичність відзначалася при одночасному застосуванні з діуретиками типу фуросемід.

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії, не слід одночасно вводити препарат з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі сумісного застосування із зазначеними препаратами слід вводити кожен антибіотик окремо.

Цефепім у концентрації 1-40 мг/мл сумісний з такими парентеральними розчинами як 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % і 10 % розчини глюкози для ін'єкцій, розчин 6М натрію лактату для ін'єкцій, розчин 5 % глюкози і 0,9 % натрію хлориду для ін'єкцій, розчин Рингера з лактатом і 5 % розчином глюкози для ін'єкцій.

Фармакологічні властивості.

Цефепім – β-лактамний цефалоспориновий антибіотик IV покоління широкого спектра дії для парентерального застосування. Чинить бактерицидну дію. Активний відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій, включаючи більшість штамів, стійких до аміноглікозидів або цефалоспоринових антибіотиків III покоління, таких як цефтазидим. Цефепім високостійкий до дії більшості β-лактамаз, швидко проникає у грамнегативні бактерії. Ступінь зв'язування Цефепіму з пеніцилінзв'язуючим білком РВР 3 значно перевищує спорідненість інших цефалоспоринових для парентерального застосування. Помірна спорідненість Цефепіму відносно РВР 1a та 1b також, імовірно, зумовлює ступінь його бактерицидної активності. Відношення МБК (мінімальна бактерицидна концентрація)/ МІК для Цефепіму становить менше 2 для більш ніж 80 % ізолятів усіх чутливих грампозитивних і грамнегативних бактерій.

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 відносно β-лактамаз, що кодуються хромосомними генами, і швидко проникає у грамнегативні бактеріальні клітини. Цефепім активний стосовно нижченаведених 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* (групи А), *Streptococcus agalactiae* (групи В), *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами із середньою стійкістю до пеніциліну МІК від 0,1 до 0,3 мкг/мл) інші – β-гемолітичні стрептококи (груп С, G, F), *S. bovis* (група D), *S. viridans*, *Enterococcus faecalis*, а також стафілококи, резистентні до метициліну, стійкі 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. ozenae*), *Enterobacter spp.* (включаючи *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *E. sakazakii*), *Proteus spp.* (включаючи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *Acinetobacter calcoaceticus* (включаючи підродино *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 (Branhamella) catarrhalis* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу), *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу) *N. meningitidis*, *Providencia spp.* (включаючи *P. rettgeri*, *P. stuartii*), *Salmonella spp.*, *Serratia* (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*), *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*. Неактивний щодо багатьох штамів *Xanthomonas (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 людей після одноразового внутрішньовенного (в/в) та внутрішньом'язового (в/м) введення наведені у таблиці.

Середні концентрації цефепіму у плазмі, (мкг/мл) наведені в таблиці 4.

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	1,4	0,2

Терапевтичні концентрації Цефепіму досягаються у сечі, жовчі, перитонеальній рідині, бронхіальному слизовому секреті, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі.

Період напіввиведення Цефепіму з організму становить близько 2 годин і не залежить від дози в інтервалі 250 мг □ 2 г. При дозуванні до 2 г внутрішньовенно з інтервалом 8 годин протягом 9 днів не спостерігалось кумуляції препарату в організмі.

Цефепім метаболізується вN-метилпіролідин, який швидко перетворюється у відповідний N-оксид. Цефепім виділяється головним чином шляхом гломерулярної фільтрації (загальний кліренс препарату становить близько 120 мл/хв, середній нирковий кліренс □ 110 мл/хв). У сечі виявляється приблизно 80-85 % дози у вигляді незміненого Цефепіму, 1 %

N-метилпіролідину, близько 6,8 % оксидуN-метилпіролідину та близько 2,5 % епімеру Цефепіму.

Зв'язування Цефепіму з білками плазми становить менше 19 % і не залежить від концентрації препарату в сироватці крові.

Для пацієнтів старше 65 років з нормальною функцією нирок не потрібно коригування дози препарату.

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

Фармакокінетика Цефепіму у хворих *і з порушеною функцією печінки* суттєво не змінюється, тому коригування дози для таких хворих не потрібне.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до світло-жовтого кольору, без видимих домішок, добре розчинний у воді, розчин прозорий, від безбарвного до світло-жовтого кольору, має рН 4-6.

Несумісність.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

Флакон, що містить 1 г порошку для розчину для ін'єкцій, у картонній пачці №1, 5 таких пачок у картонній коробці №5.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Зейсс Фармас'ютікелс Пвт Лтд
Zeiss Pharmaceutical Pvt Ltd

Місцезнаходження.

Дільниця № 72, ЕППІ, фаза І, Джармаджри, Бадді, Район-Солан, Хімачал Прадеш, Індія
Plot № 72, EPIP, Phase-I, Jharmajri, Baddi, Distt. Solan, Himachal Pradesh, India