

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФЕПІМ
(СЕФЕРІМЕ)

Склад:

діюча речовина: сеферіме;

1 флакон містить *цефепіму гідрохлоридеквівалентно цефепіму 500 мг або 1000 мг.

*стерильна суміш цефепіму гідрохлориду та L-аргініну.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

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

Фармакологічні властивості/Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефепім пригнічує синтез ферментів стінки бактеріальної клітини і має широкий спектр дії щодо різних грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефепім високостійкий до гідролізу більшості β -лактамаз, має малу спорідненість у відношенні 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 з середньою стійкістю до пеніциліну β 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. agglomeratus*, *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 бета-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); *Nissera 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.*, *B. melaninogenicus*, 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 у плазмі крові через різний час після одноразового внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення наведені у таблиці.

Концентрації цефепіму у плазмі крові (мкг/мл) при внутрішньовенному (в/в) та внутрішньом'язовому (в/м) введенні

Доза цефепіму	0,5 год	1 год	2 год	4 год	8 год	12 год	C max, мг /мл	T max, год	AUC, мг/мл
500 мг в/в	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2	39,1 (3,5)	-	70,8 (6,7)
1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6	81,7 (5,1)	-	148,5 (15,1)
2 г в/в	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1	163,9 (25,3)	-	284,4 (30,6)
500 мг в/м	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7	39,1 (3,5)	1,4 (0,9)	60 (8,0)
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4	29,6 (4,4)	1,6 (0,4)	137 (11,0)
2 г в/м	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3	57,5 (9,5)	1,5 (0,4)	262 (23,0)

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 близько 2 годин. У здорових людей, 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 винятково 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 незмінного цефепіму, 1 % N-метилпіролідину, близько 6,8 % оксид N-метилпіролідину та близько 2,5 % епімера цефепіму. Зв'язування цефепіму з білками плазми крові становить менше 19 % і не залежить від концентрації препарату у сироватці крові.

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

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

Фармакокінетика цефепіму у хворих із порушеною функцією печінки або муковісцидозом не змінена. Коригування дози для таких хворих не потрібне.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі.

Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

- дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;
- шкіри та підшкірної клітковини;
- інтраабдомінальні інфекції у тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів;
- гінекологічні;
- септицемія.

Емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою.

Профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

Діти.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефепіма або L-аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового класу, пеніцилінів або інших β -лактамних антибіотиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Цефепім концентрацією 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 6М 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 препарату Цефепім (як і більшості інших β -лактамних антибіотиків) не вводять одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі призначення препарату Цефепім із зазначеними препаратами вводити кожен антибіотик окремо.

Можлива хибно-позитивна реакція при визначенні глюкози в крові, рекомендовано використовувати ферментний метод для визначення глюкози в сечі.

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 відзначалися раніше у хворого реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорини, пеніциліни або інші β -лактамні антибіотики. Антибіотики варто призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські препарати. При появі алергічної реакції застосування препарату варто припинити. Серйозні реакції гіперчутливості негайного типу можуть вимагати застосування адреналіну та інших форм терапії.

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

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

З обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями травного тракту, особливо колітом, пацієнтам з нирковою недостатністю (з кліренсом креатиніну < 60 мл/хв). Необхідно здійснювати контроль протромбінового часу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Цефепім проникає у грудне молоко у дуже невеликій кількості, тому під час лікування Цефепімом годування груддю слід припинити.

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

Не вивчалася.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на переносимість.

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

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

Інфекції сечових 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

Для профілактики розвитку інфекцій при проведенні хірургічних втручань. За 60 хв до початку хірургічної операції дорослим вводиться 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хв. Після завершення вводиться додатково 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчини метронідазолу не слід вводити одночасно з препаратом Цефепім. 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 наступним введенням метронідазолу.

Порушення функції нирок. У хворих із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) доза препарату Цефепім необхідно відкоригувати.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані дози			
	> 50	Звичайне дозування адекватне тяжкості інфекції (див. попередню таблицю), коригування дози не потрібно		
	2 г кожні 8 годин	2 г кожні 12 годин	1 г кожні 24 години	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 годин	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
□ 10	1 г кожні 24 годин	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:

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

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \square (140 \square \text{вік})}{72 \square \text{креатинін сироватки крові (мг/дл)}};$$

Жінки:

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

При гемодіалізі за 3 години виводиться 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 або 2 г залежно від тяжкості інфекції з інтервалом між дозами 48 годин. Дітям віком від 1 до 2 місяців препарат призначати тільки за життєвими показаннями. Стан дітей з масою тіла до 40 кг, які отримують лікування препаратом Цефепім, потрібно постійно контролювати. Дітям при порушеній функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями.

Розрахунок показників кліренсу креатиніну у дітей:

$$0,55 \square \text{ зріст (см)}$$

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

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

або

$$0,52 \square \text{ зріст (см)}$$

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

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

Дітям віком від 1 до 2 місяців. Цефепім призначати тільки за життєвими показаннями 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 сечових шляхів (включаючи пієлонефрит), неускладнених інфекціях 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 тривалішого лікування.

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

Введення препарату. Цефепім 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 уведення кращий для пацієнтів із тяжкими або загрозливими для життя інфекціями.

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

Внутрішньом'язове введення. Цефепім 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 концентраціях, що вказані нижче у таблиці.

При застосуванні лідокаїну як розчинника слід перед введенням зробити шкірну пробу на його переносимість та необхідно врахувати інформацію щодо безпеки лідокаїну.

Спосіб введення препарату	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм отриманого розчину (мл)	Приблизна концентрація цефепіму (мг/мл)
Внутрішньовенне введення:			
500 мг/флаконт	5	5,7	90
1 г/флаконт	10	11,4	90
Внутрішньом'язове введення:			
500 мг/флаконт	1,5	2,2	230
1 г/флаконт	3	4,4	230

Як і інші лікарські засоби, що застосовуються парентерально, приготвлені розчини препарату перед уведенням 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 у формі монотерапії ще до

ідентифікації мікроорганізму-збудника, тому що має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У хворих із ризиком змішаної аеробно/анаеробної (включаючи *Bacteroides fragilis*) інфекції до ідентифікації збудника можна розпочинати лікування препаратом Цефепім у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Приготовлені розчини препарату для внутрішньом'язових і внутрішньовенних ін'єкцій придатні для застосування протягом 24 годин при кімнатній температурі або 7 днів при зберіганні в холодильнику (2 - 8 °C).

Діти.

Застосовувати дітям віком від 1 місяця.

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; міоклонію, епілептоформні напади, нейром'язову збудливість.

Лікування. Слід припинити введення препарату, провести симптоматичну терапію. Застосування гемодіалізу прискорює видалення цефепіму з організму; перитонеальний діаліз малоефективний.

Побічні реакції.

Цефепім зазвичай переноситься добре, але можуть спостерігатися такі побічні ефекти:

з боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, безсоння, парестезії, неспокій, судороги, міоклонія, епілептоформні напади, енцефалопатія (втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома)

з боку серцево-судинної системи: вазодилатація, біль у грудях, тахікардія;

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

з боку дихальної системи: кашель, розлади дихання, задишка;

з боку сечостатевої системи: вагініт, генітальний свербіж, ниркова недостатність;

реакції гіперчутливості включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, ангіневротичний набряк, свербіж, кропив'янку;

з боку кровотворної системи: нейтропенія, агранулоцитоз, транзиторна лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, еозинофілія;

з боку ЛОР-органів: біль у горлі;

локальні реакції у місці введення препарату зміни в місці введення, включаючи при внутрішньовенному введенні – флебіт та запалення; при внутрішньом'язовому введенні – біль, запалення;

інші: шкірні висипання, периферичні набряки, гепатит, холестатична жовтяниця, зміна відчуття смаку, астенія, лихоманка, еритема, кандидоз слизової оболонки рота;

зміни лабораторних показників: збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспарататамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубіну; анемія; еозинофілія; збільшення протромбінового часу або парціального тромбластинового часу (ПТТ) і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу, тимчасове збільшення азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки крові, транзиторна тромбоцитопенія, транзиторна лейкопенія і нейтропенія.

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, холестаза, панцитопенія.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не змішувати в одній ємності з іншими лікарськими засобами.

Застосовувати розчинники, зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 500 мг або 1000 мг препарату у скляному флаконі, закупореному гумовою пробкою та алюмінієвим обтискним ковпачком, спорядженим кришкою фліп-оф, що забезпечує контроль першого відкриття.

По 1 флакону у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

SAMRUD ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ПБТ. ЛТД.

SAMRUDPHARMACEUTICALSPVT. LTD.

або

АСТРАЛ СТЕРІТЕК ПРАЙВІТ ЛІМІТЕД

ASTRAL STERITECH PRIVATE LIMITED

Місцезнаходження.

Дж-174, Дж-168 та Дж-168/1, МІДС, Тарапур-Бойсар, Діст.Тан – 401 506, Індія

J-174 & J-168 & J-168/1, MIDC, Tarapur-Boisar, Dist.Thane – 401 506, India

або

911, G.I.D.C., Макарпура, Вадодара, Гуджарат, 390 010, Індія

911, G.I.D.C., Makarpura, Vadodara, Gujarat, 390 010, India

Заявник.

М. БІОТЕК ЛТД.

M. BIOTECH LTD.

Місцезнаходження.

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам ТВ20 9ГИ, Суррей, Велика Британія

Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom