

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЦЕФІКАД 500, ЦЕФІКАД 1000**  
**(CEFICAD500, CEFICAD1000)**

**Склад.**

Діюча речовина: цефепім;  
1 флакон містить цефепіму 500 мг або 1000 мг;  
допоміжна речовина: L-аргінін.

**Лікарська форма.** Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Цефалоспорины. Код АТС J01D E01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Інфекції нижніх дихальних шляхів, включаючи пневмонію і бронхіт.
- Інфекції сечових шляхів (як ускладнені, наприклад пієлонефрит, так і без ускладнень).
- Інфекції шкіри там'яких тканин.
- Інтраабдомінальні інфекції, включаючи перитоніт та інфекції жовчних шляхів.
- Гінекологічні інфекції.
- Септицемія.
- Фебрильна нейтропенія.
- Бактеріальний менінгіт.

**Протипоказання.**

Цефікад протипоказаний пацієнтам з реакціями негайної гіперчутливості до цефепіму, L-аргініну, антибіотиків класу цефалоспоринів, пеніцилінів чи інших бета-лактамних антибіотиків, дітям віком до 1 місяця (у дітей віком від 1 до 2 місяців препарат може застосовуватись тільки за життєвими показаннями).

**Спосіб застосування та дози.**

Перед застосуванням слід зробити пробу на підвищену чутливість до антибіотика.

Звичайне дозування для дорослих становить 1 г, вводять внутрішньовенно (в/в) або внутрішньом'язово (в/м) з інтервалом у 12 годин. Звичайна тривалість лікування становить 7 - 10 днів; тяжкі інфекції можуть потребувати тривалішого лікування.

Рекомендації щодо дозування препарату для дорослих наведені в Таблиці 1.

**Таблиця 1**

<b>Інфекції сечових шляхів, легкі та середньої тяжкості</b>	500 мг - 1 г в/в або в/м	<b>кожні 12 годин</b>
<b>Інші інфекції, легкі та середньої тяжкості</b>	1 г в/в або в/м	<b>кожні 12 годин</b>
<b>Тяжкі інфекції</b>	2 г в/в	<b>кожні 12 годин</b>
<b>Дуже тяжкі та загрозові для життя інфекції</b>	2 г в/в	<b>кожні 8 годин</b>

Для профілактики можливих інфекцій при проведенні хірургічних операцій за 60 хв до початку хірургічної операції дорослим вводиться 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хв. По закінченні вводиться додатково 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчини метронідазолу не слід вводити одночасно з цефепімом. 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 цефепіму з наступним введенням метронідазолу.

*Діти віком від 1 до 2 місяців.*

Тільки за життєвими показаннями вводять 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, що мають масу 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 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 препарат призначають як дорослим.

*Порушення функції нирок*

У хворих із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дозу цефепіму слід відкоригувати. Вихідна доза цефепіму має бути такою самою, як і для хворих з нормальною функцією нирок.

Рекомендовані підтримуючі дози цефепіму наведено у Таблиці 2.

**Таблиця 2**

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані підтримуючі дози			
<i>Звичайне дозування адекватне тяжкості інфекції (див. Таблицю 1), корекції дози не потрібно</i>				
<b>&lt; 60</b>	2 г кожні 8 годин	2 г кожні 12 годин	1 г кожні 12 годин	500 мг кожні 12 годин
<i>Корекція дози відповідно до кліренсу креатиніну</i>				
<b>30 - 59</b>	2 г кожні 12 годин	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
<b>11 - 29</b>	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
<b>≤ 10</b>	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, кліренс креатиніну можна визначити за наведеною нижче формулою:

*Чоловіки:*

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

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв)} = \frac{\text{-----}}{72 \times \text{креатинін сироватки (мг/дл)}}$$

*Жінки:*

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

Під час гемодіалізу за 3 години з організму виділяється приблизно 68 % від дози препарату. Після завершення кожного сеансу діалізу необхідно вводити повторну дозу, рівну вихідній дозі. При безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі препарат можна вводити у вихідних нормальних рекомендованих дозах 500 мг, 1 г або 2 г залежно від тяжкості інфекції з інтервалом між дозами 48 годин. Дітям при порушеній функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями, як зазначено у Таблиці 2.

#### *Введення препарату.*

Цефікад можна вводити внутрішньовенно або шляхом 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 рекомендовано для хворих із тяжкими або загрозливими для життя інфекціями.

При внутрішньовенному введенні Цефікад розчиняють у 5 мл 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 нижче. Вводять внутрішньовенно повільно протягом 3 - 5 хв або через систему для внутрішньовенного введення.

#### *Внутрішньом'язове введення*

Цефікад можна розчиняти у стерильній воді для ін'єкцій, 0,9% розчині натрію хлориду для ін'єкцій, 5% розчині декстрози для ін'єкцій, бактеріостатичній воді для ін'єкцій з парабеном або бензиловим спиртом, 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду, як зазначено у Таблиці 3.

**Таблиця 3**

	<b>Об'єм розчину для розведення (мл)</b>	<b>Приблизний об'єм одержаного розчину (мл)</b>	<b>Приблизна концентрація цефепіму (мг/мл)</b>
<b><i>Внутрішньовенне введення</i></b>			
500 мг/флакон	5	5,6	100
1 г/флакон	10	11,3	100
<b><i>Внутрішньом'язове введення</i></b>			
500 мг/флакон	1,3	1,8	280
1 г/флакон	2,4	3,6	280

Як і для інших парентеральних препаратів, готовий розчин Цефікаду слід перевіряти перед уведенням щодо відсутності механічних включень.

#### ***Побічні реакції.***

- *Гіперчутливість*: висипання, свербіж, підвищення температури;
  - *травний тракт*: пронос, нудота, блювання, запор, біль у животі, диспепсія;
  - *серцево-судинна система*: біль у грудях, тахікардія;
  - *дихальна система*: кашель, біль у горлі, задишка;
  - *центральна нервова система*: головний біль, запаморочення, безсоння, парестезії, неспокій, сплутаність свідомості;
  - *інші*: астения, підвищена пітливість, вагініт, периферичні набряки, біль у спині, анафілактичні реакції і судоми;
  - *лабораторні показники*: побічні ефекти мали транзиторний характер. Спостерігалось зростання аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубину, анемія, еозинфілія, збільшення протромбінового часу або парціального тромбопластинового часу (ПТТ) і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу, тимчасове зростання азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки, транзиторні тромбоцитопенія, лейкопенія і нейтропенія.
- Спостерігались місцеві реакції після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення (флебіт, біль і запалення).

#### ***Передозування.***

У випадках значного перевищення рекомендованих доз, особливо у хворих із порушеною функцією нирок, застосування діалізу прискорить видалення цефепіму з організму; при цьому гемодіаліз має перевагу над перитонеальним діалізом (малоефективний).

Симптоми передозування включають енцефалопатію, що може супроводжуватися галюцинаціями, порушенням свідомості, ступором, комою, міоклонією, епілептоформними нападами, нейром'язовою збудливістю. Лікування симптоматичне.

### ***Застосування в період вагітності або годування груддю.***

Препарат можна застосовувати у період вагітності тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Цефепім виділяється у материнське молоко.

При застосуванні цефепіму годування груддю слід припинити.

### ***Діти.***

Застосовують у дітей старше 2 місяців.

### ***Особливості застосування.***

Перед початком терапії Цефікадом необхідно ретельно перевірити, чи мав пацієнт у минулому реакції негайної гіперчутливості до цефепіму, цефалоспоринів, пеніцилінів чи інших препаратів. Якщо препарат призначають пеніцилін-чутливому пацієнту, необхідно дотримуватись обережності через відому перехресну гіперчутливість між бета-лактамами антибіотиками і цефепімом. При виникненні алергічної реакції до цефепіму лікування припиняють, проводять симптоматичну терапію.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) необхідна корекція дози цефепіму для компенсації нижчої швидкості виведення нирками.

Лікування антибактеріальними препаратами порушує нормальну флору товстого кишечника і може спричинити надмірний ріст клостридій. Цефепім треба з обережністю призначати особам з шлунково-кишковими розладами в анамнезі, особливо колітом, оскільки траплялись випадки розвитку псевдомембранозного коліту.

Як і для інших антимікробних препаратів, тривале застосування цефепіму може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів. Якщо під час терапії розвинулась суперінфекція, необхідно вжити належних заходів.

Багато цефалоспоринів, включаючи цефепім, пов'язані зі зниженням протромбінової активності.

Факторами ризику є порушення функції печінки і нирок, поганий харчовий стан, довготривалий курс антимікробної терапії. Необхідно перевіряти протромбіновий час у пацієнтів з груп ризику і за необхідності вводити вітамін К.

Повідомлялось про позитивні результати прямого тесту Кумбса під час лікування цефепімом.

Застосування цефепіму може призвести до помилково позитивної реакції на визначення глюкози у сечі із застосуванням таблеток Clinites®. Тому визначення глюкози рекомендується проводити за методом ензиматичних реакцій з глюкозо-оксидазою.

Препарат виводиться, головним чином, нирками, тому ризик токсичних реакцій може зростати у пацієнтів з порушеною функцією нирок. У пацієнтів літнього віку з нирковою недостатністю, які отримували невідкореговані дози цефепіму, спостерігались серйозні побічні ефекти, включаючи такі, що загрожували життю або фатальні: енцефалопатію, міоклонус і пароксизм. Пацієнти літнього віку схильніші до зниження функції нирок, тому при виборі дози необхідно дотримуватись обережності й перевіряти функцію нирок.

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

Цефепім може впливати на здатність керувати автотранспортом чи механізмами, тому виконувати такі дії не рекомендовано.

### ***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. Нефротоксичність відмічалась також при одночасному застосуванні інших цефалоспоринів з діуретиками, такими як фуросемід.

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

Щоб уникнути можливої взаємодії з іншими препаратами, розчини цефепіму (як і для більшості інших  $\beta$ -лактамних антибіотиків) не слід вводити одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі призначення цефепіму із зазначеними препаратами кожен антибіотик варто вводити окремо.

### Фармакологічні властивості.

**Фармакодинаміка.** Цефепім пригнічує синтез ферментів стінки бактеріальної клітини і має широкий спектр дії щодо різних грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефепім високостійкий до гідролізу більшістю  $\beta$ -лактамаз, має малу спорідненість щодо  $\beta$ -лактамаз, що кодуються хромосомними генами, і швидко проникає до грамнегативних бактеріальних клітин.

Цефепім активний щодо таких мікроорганізмів:

#### Грампозитивні аероби

*Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* (включаючи штами, що продукують  $\beta$ -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  $\beta$ -гемолітичні стрептококи (груп С, G, F), *S. bovis* (групи D), стрептококи групи *Viridans*. Більшість штамів ентерококів, наприклад, *Enterococcus faecalis* і стафілококи, резистентні до метициліну, резистентні і до більшості цефалоспоринових антибіотиків, включаючи цефепім.

#### Грамнегативні аероби

*Pseudomonas spp.*, включаючи *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*; *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, включаючи *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*; *Enterobacter spp.*, включаючи

*E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*; *Proteus spp.*, включаючи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*; *Acinetobacter calcoaceticus* (subsp. *anitratus*, *lwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga spp.*; *Citrobacter spp.*, включаючи *C. diversus*, *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *H. influenzae* (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); *H. parainfluenzae*; *Hafnia alvei*; *Legionella spp.*; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включаючи штами, що продукують  $\beta$ -лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують  $\beta$ -лактамазу); *N. meningitidis*; *Pantoea agglomerans* (відомий як *Enterobacter agglomerans*); *Providencia spp.* (включаючи *P. rettgeri*, *P. stuartii*); *Salmonella spp.*; *Serratia* (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella spp.*; *Yersinia enterocolitica* Цефепім неактивний щодо багатьох штамів *Xanthomonas maltophilia* і *Pseudomonas maltophilia*.

#### Анаероби

*Bacteroides spp.*, включаючи *B. melaninogenicus* та інші мікроорганізми ротової порожнини, що належать до *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium spp.*; *Mobiluncus spp.*; *Peptostreptococcus spp.*; *Veillonella spp.* Цефепім неактивний щодо *Bacteroides fragilis* і *Clostridium difficile*.

**Фармакокінетика.** Середні концентрації цефепіму у плазмі крові дорослих здорових чоловіків через різний час після одноразового внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення наведені у Таблиці 4.

Середні концентрації цефепіму в плазмі (мкг/мл)

Таблиця 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	5,0	1,4	0,2

<b>1 г в/в</b>	<b>78,7</b>	<b>44,5</b>	<b>24,3</b>	<b>10,5</b>	<b>2,4</b>	<b>0,6</b>
<b>500 мг в/м</b>	<b>8,2</b>	<b>12,5</b>	<b>12,0</b>	<b>6,9</b>	<b>1,9</b>	<b>0,7</b>
<b>1 г в/м</b>	<b>14,8</b>	<b>25,9</b>	<b>26,3</b>	<b>16,0</b>	<b>4,5</b>	<b>1,4</b>

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

Час напіввиведення цефепіму з організму у середньому становить приблизно 2 години. У здорових добровольців, які одержували внутрішньовенні дози до 2 г з інтервалом 8 годин протягом 9 днів, не спостерігалась кумуляція препарату в організмі.

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

Хворим старше 65 років з нормальною функцією нирок не потрібна корекція дози, незважаючи на меншу величину ниркового кліренсу порівняно з молодими хворими.

Дослідження серед хворих з різним ступенем ниркової недостатності виявили збільшення періоду напіввиведення у цій групі. У середньому період напіввиведення у хворих з тяжкими порушеннями функції нирок, які потребують лікування діалізом, становить 13 годин при гемодіалізі і 19 годин при перитонеальному діалізі.

Хворим з аномальною функцією нирок дозу слід підбирати індивідуально.

Фармакокінетика цефепіму у хворих з порушеною функцією печінки або муковісцидозом не змінюється. Такі хворі не потребують корекції дози.

Експозиція цефепіму у дітей після введення в/в дози 50 мг/кг подібна до експозиції у дорослих після введення в/в дози 2 г. Після в/м введення максимальна концентрація цефепіму у плазмі крові становить 68 мкг/мл. Через 8 годин після в/м введення концентрація цефепіму у плазмі крові становить 6 мкг/мл. Абсолютна біодоступність цефепіму після в/м введення становить 82%.

### **Фармацевтичні характеристики.**

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

### **Несумісність.**

Цефепім не можна додавати до розчину ампіциліну. Не змішувати в одній ємності з іншими лікарськими препаратами.

**Термін придатності.** 2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25<sup>0</sup>С у сухому, захищеному від світла танедоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

Цефікад 500 мг. - порошок у скляних флаконах по 10 мл.

Цефікад 1000 мг. - порошок у скляних флаконах по 20 мл.

1 флакон у картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

Каділа Фармасьютікалз Лімітед

**Місцезнаходження.**

1389, Трасад Роуд, Дхолка – 387 810, Ахмедабад, Гуджарат, Індія.