

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони

здоров'я України

15.09.2016 № 973

Реєстраційне посвідчення

№ UA/11759/01/01

Склад:

діюча речовина: сеферіме;

1 флакон містить цефепіму (у вигляді цефепіму гідрохлориду моно-гідрату) 1 г;

допоміжна речовина: L-аргінін.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.
Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або блідо-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для ситемного застосування. Інші β-лактамі антибіотики. Цефалоспорини четвертого покоління. Код АТХ J01D E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефепім – β-лактамний цефалоспориновий антибіотик IV покоління широкого спектра дії для парентерального застосування. Проявляє бактерицидну дію. Активний по відношенню до грампозитивних та грамнегативних бактерій, включаючи більшість штамів, стійких до аміноглікозидів або цефалоспоринових антибіотиків III покоління, таких як цефтазидим. Цефепім високостійкий до впливу більшості β-лактамаз, швидко проникає у грамнегативні бактерії. Ступінь зв’язування цефепіму з пеніцилінзвязуючим білком РВР 3 значно перевищує спорідненість інших цефалоспоринів для парентерального застосування. Помірна спорідненість цефепіму по відношенню РВР 1a і 1в також зумовлює ступінь його бактерицидної активності. Відношення МКБ (мінімальна бактерицидна концентрація)/МПК для цефепіму становить менше 2 для більш ніж 80 % ізолятів усіх чутливих грампозитивних та грамнегативних бактерій.

Цефепім пригнічує синтез ферментів стінки бактеріальної клітини. Препарат має малу спорідненість по відношенню до β-лактамаз, що кодуються хромосомними генами.

Цефепім активний щодо таких мікроорганізмів:

грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу) та *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 – МПК від 0,1 до 1 мг/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 підродини *Anitratu*s, *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 catarrhalis* (*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*.

Цефепім неактивний по відношенню до 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 чоловіків через різний час після одноразового внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення наведені у таблиці 1.

КВАДРОЦЕФ®
QUADROCEF
<i>ЗМІНИ ВНЕСЕНО</i>
<i>Наказ Міністерства охорони</i>
<i>здоров'я України</i>
<i>12.08.2019 № 1772</i>

суттєво не впливали на загальний кліренс препарату з організму та об'єм розподілу з урахуванням поправки на масу тіла кожного. 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 % в стаціонарному стані в разі введення за схемою 50 мг/кг кожні 8 годин. Експозиція цефепіму у дітей після внутрішньовенного введення дози 50 мг/кг подібна експозиції у дорослих внутрішньовенної дози 2 г. Після внутрішньовенного введення максимальна концентрація цефепіму у плазмі крові у рівноважному стані становила у середньому 68 мг/мл і досягалася через 0,75 години. Через 8 годин після внутрішньом'язового введення концентрація цефепіму у плазмі крові в середньому становила 6 мг/мл. Абсолютна біодоступність цефепіму після внутрішньом'язової ін'єкції становила у середньому 82 %.

Через неможливість провести ідентифікацію збудника інфекції та визначити його чутливість до антибіотиків або відсутності часу цефепім можна застосовувати в якості емпіричної терапії, оскільки він має широкий спектр антибактеріальної дії. У хворих із ризиком змішаної аеробно-анаеробної інфекції до інфекції збудника можна розпочинати лікування цефепімом у комбінації з антианаеробним 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;
 - 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 хворих із нейтропенічною гарячкою;
- бактеріальний менінгіт.

Противоказання.

Підвищена чутливість до цефепіму або L-аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового ряду, пеніцилінів або до 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. Нефротоксичність відзначалася 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 і 10 % розчини глюкози для ін'єкцій; розчин 6 М 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 Квадроцеф® (як і більшість інших β-лактамних антибіотиків) не вводити одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі необхідності призначення препарату Квадроцеф® із зазначеними препаратами вводити кожен антибіотик окремо.

Вплив на результат лабораторних тестів.

Застосування цефепіму може призвести до хибно – позитивної реакції на глюкозу в сечі у разі використання реактиву Бенедикта. Рекомендується використовувати тести на глюкозу, засновані на ферментній реакції окислення глюкози.

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

Застосовувати з обережністю пацієнтам із захворюваннями травного тракту (зокрема в анамнезі), особливо колітом.

При застосуванні практично всіх антибіотиків широкого спектра дії відомлялося про випадки псевдомембранозного коліту. Тому важливо враховувати можливість розвитку цієї патології у випадку виникнення діареї під час лікування препаратом Квадроцеф®. Дослідження вказують на те, що токсин, який продукується *Clostridium difficile*, є основною причиною антибіотикоасоційованого коліту. Після підтвердження діагнозу псевдомембранозного коліту необхідно вживати терапевтичних заходів. Випадки псевдомембранозного коліту помірного ступеня тяжкості можуть зникнути після припинення застосування препарату. У випадках помірного і тяжкого ступенів тяжкості необхідно розглянути необхідність застосування рідин і електролітів, поповнення білків і застосування антибактеріального препарату, ефективного щодо *Clostridium difficile*.

У пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 60 мл/хв) дозу цефепіму необхідно відкоригувати з метою компенсації повільної швидкості ниркового виведення. Через те, що при застосуванні звичайних дозувань цефепіму у пацієнтів з нирковою недостатністю або іншими станами, які можуть погіршувати функцію нирок, можуть мати місце пролонговані концентрації антибіотика в сироватці крові, підтримуюча доза цефепіму таким пацієнтам повинна бути зменшена. При визначенні наступної дози цефепіму слід враховувати ступінь порушення функції нирок, тяжкість інфекції і ступінь чутливості мікроорганізму до антибіотика. У процесі постмаркетингового нагляду препаратів цефепіму були зареєстровані тяжкі побічні явища, 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 з порушеною функцією нирок, які застосовували дози цефепіму, що перевищують рекомендовані. Деякі випадки зустрічалися 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.

