

**ІНСТРУКЦІЯ
ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.09.2016 № 973
Реєстраційне посвідчення
№ UA/11759/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
12.08.2019 № 1772

Склад:

діюча речовина: цефепіме;
1 флакон містить цефепіму (у вигляді цефепіму гідрохlorиду моно-
гідрату) 1 г;
допоміжна речовина: L-аргінін.

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 більшувалися 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 до-
рослих внутрішньовоної дози 2 г. Після внутрішньового введення
максимальна концентрація цефепіму у плазмі крові у рівноважному
стані становила у середньому 68 мкг/мл і досягалася через 0,75 годин.
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'екції становила
у середньому 82 %.

Через неможливість провести ідентифікацію збудника інфекції та визначити його чутливість до антибіотиків або відсутності часу цефепіму 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.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або блідо-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші β-лактамні антибіотики. Цефалоспорини четвертого покоління. Код ATХ 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 цефтазидім. Цефепім високостабільний до впливу більшості β-лактамаз, швидко проникає у грамнегативні бактерії. Ступінь зв'язування цефепіму з пенициліназуючим білком РВР 3 значно перевищує спорідненість інших цефалоспоринів для парентерального застосування. Помірна спорідненість цефепіму по відношенню до РВР 1а і 1b 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 A); *Streptococcus agalactiae* (групи B); *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами із середньою стійкістю до пенициліну – МПК від 0,1 до 1 мкг/мл), інші β-гемолітичні стрептококи (групи C, G, F), *S. bovis* (група D), стрептококи *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 *Antratus*, *Iwoffii*); *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); *N. meningitidis*; *Providencia spp.* (включаючи *P. rettgeri*, *P. stuartii*); *Salmonella spp.*; *Serratia spp.* (включаючи *S. marsecens*, *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* i *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.

Таблиця 1.

Концентрація цефепіму в плазмі крові (мкг/мл) при внутрішньовеному (в/в) та внутрішньом'язовому (в/м) введенні

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
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, перitoneальній рідині, слизовому секреті бронхів, мокротинні, простаті, апендіксі та жовчному міхурі також досягаються терапевтичні концентрації цефепіму.

У середньому період напіввиведення цефепіму з організму становить близько 2 годин і не залежить від дози в діапазоні 250 мг – 2 г. При дозі до 2 г внутрішньовоно в інтервалом 8 годин протягом 9 днів не спостерігалася кумуляція препарату в організмі.

Цефепім метаболізується в N-метилпіролідин, який швидко перетворюється в оксид N-метилпіролідину. Цефепім виділяється головним чином шляхом гломеруларної фільтрації (загальний кліренс цефепіму становить приблизно 120 мл/хв, середній печінковий кліренс – 110 мл/хв). У сечі виділяється приблизно 80–85 % дози у вигляді незмінного цефепіму, 1 % N-метилпіролідину, близько 6,8 % оксиду N-метилпіролідину та близько 2,5 % епімеру цефепіму. З'язування цефепіму з білками плазми становить менше 19 % і не залежить від концентрації препарату в сироватці крові.

У хворих віком від 65 років з нормальним 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 хворих з тяжкими порушеннями функції нирок, які потребують лікування гемодіалізом, становить 13 годин, а при безперервному амбулаторному перitoneальному діалізі – 19 годин. У хворих із аномальною функцією нирок дозу слід підбрати індивідуально.

Фармакокінетика цефепіму у хворих із порушенням функцією печінки або муковісцидозом не змінюється. Корекція дози для таких хворих не потрібна.

Дії. 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 внутрішньовеної ін'єкції загальний кліренс з організму і об'єм розподілу в стаціонарному стані в середньому становив 3,3 (1,0) мл/хв/кг і 0,3 (0,1) л/кг відповідно. Виділення незмінного цефепіму з сечою становило 60,4 (30,4) % від введеної дози, а середній нирковий кліренс становив 2 (1,1) мл/хв/кг. Вік і стать пацієнтів

засновані на результаті лабораторних тестів.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії. Застосування цефепіму або цефалоспоринів одночасно з цефепімом, спід 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 i 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 Рінера з лактатом і 5 % розчином глюкози для ін'єкцій.

Щоб уникнути можливого лікарського взаємодії з іншими препаратами, розчини препарату Квадроцеф® (як і більшості інших β-лактамних антибіотиків) не вводять одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобramіцину сульфату і нетиміцину сульфату.

У разі необхідності призначення препарату Квадроцеф® із зазначеними препаратами вводити кожен антибіотик окремо.

Вплив на результат лабораторних тестів.

Застосування цефепіму може привести до хібно – позитивної реакції на глюкозу в сечі у разі використання реактиву Бенедікта. 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 зниженні його активності, що відбувається на тлі злюкоїсної гемолітичної патології з тяжкою прогресуючою нейтропенією) монотерапія може бути недостатньою, тому показана комплексна антимікробна терапія. Необхідно точно визначити, чи відзначалися раніше у хворого реакції гіперчувствливості негайного типу на цефепім або на інші β-лактамні антибіотики. Антибіотики слід призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські засоби. Прияві алергічної реакції застосування препарату необхідно припинити.

Серйозні реакції гіперчувствливості негайного типу можуть вим

Застереження.

Малаймовіро, що призначення цефепіму при відсутності доведеної або підозрюваної бактеріальної інфекції або профілактичне застосування буде корисним, при цьому таке призначення може збільшити ризик появи бактерії, несприйнятливих до цього лікарського засобу. Тривале застосування Квадроцеф® (як і інших антибіотиків) може привести до розвитку суперінфекції. Необхідно проводити повторну перевірку стану пацієнта. У випадку розвитку суперінфекції необхідно вжити відповідних заходів.

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, які застосували тривалий курс антимікробної терапії. Необхідно контролювати протромбін у пацієнтів групи ризику і у разі необхідності призначати вітамін K.

У період застосування цефепіму можуть бути отримані позитивні результати прямого тесту Кумбса. При проведенні гематологічних або трансфузійних процедур при визначені групі крові перехресним способом, коли проводиться антиглобуліновий тест або в ході тесту Кумбса для новонароджених, матері яких отримували антибіотики групи цефалоспоринів до пологів, слід враховувати, що позитивний тест Кумбса може бути результатом застосування препарату.

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

Застосування у період вагітності або годування груддою.

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

Цефепім проникає в грудне молоко у невеликій кількості, тому під час лікування препаратом годування груддою 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 вивчався, однак слід брати до уваги, що при прийомі препарату можуть виникнути побічні реакції з боку нервової системи.

Способ застосування та дози.

Звичайне дозування для дорослих становить 1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалом у 12 годин. Звичайна тривалість лікування – 7–10 днів; тяжкі інфекції можуть потребувати тривалих лікувань.

Однак дозування і шлях уведення варіюють залежно від чутливості мікроорганізмів-збудників, ступеня тяжкості інфекції, а також функціонального стану нирок хворого. Рекомендації щодо дозування препарату Квадроцеф® дорослим наведені у таблиці 2.

При застосуванні в якості розчинника розчину лідокаїну для внутрішньом'язового застосування препарату необхідно враховувати інформацію з безпеки лідокаїну і зробити скріні пробу на його переносимість.

Таблиця 2.

Дозування препарату Квадроцеф® дорослим

Інфекції сечовивідних 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 загрозливі для життя інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні 8 годин

Для профілактики розвитку інфекцій при проведенні хірургічних втручань.

За 60 хвилин до початку хірургічної операції дорослим вводити 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хвилин. Після закінчення вводити додатково 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчини метронідазолу не слід вводити одночасно з препаратом Квадроцеф®.

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 тієї ж самої дози препарату Квадроцеф® з наступним введенням метронідазолу.

Порушення функції нирок. Хворим із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дозу препарату Квадроцеф® необхідно відкоригувати.

Таблиця 3.

Рекомендовані дози цефепіму дорослим

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані дози			
> 50	Звичайне дозування, відповідно до тяжкості інфекції (див. таблицю 2), коригування дози не потрібно	2 г кожні 8 годин	2 г кожні 12 годин	1 г кожні 12 годин
		500 mg	500 mg	500 mg
30–50	Коригування дози відповідно до кліренсу креатиніну	2 г кожні 12 годин	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години
		500 mg	500 mg	500 mg
11–29	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 mg кожні 24 години	500 mg кожні 24 години
≤ 10	1 г кожні 24 години	500 mg кожні 24 години	250 mg кожні 24 години	250 mg кожні 24 години
Гемодіаліз	500 mg кожні 24 години	500 mg кожні 24 години	500 mg кожні 24 години	500 mg кожні 24 години

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

Чоловіки:

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

Жінки:

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

При гемодіалізі за 3 години виділяється з організму приблизно 68 % від дози препарату. Після завершення кожного сеансу діалізу необхідно вводити повторну дозу, що дорівнює початковій дозі. При безперервному амбулаторному перitoneальному діалізу препарат можна застосовувати у початкових нормальних рекомендованих дозах 500 mg, 1 g або 2 g, залежно від тяжкості інфекції, з інтервалом між дозами 48 годин.

Дітям при порушеній функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями.

Розрахунок показників кліренсу креатиніну у дітей:

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 m^2)} = \frac{0,55 \times \text{ зріст (см)}}{\text{сироватковий креатинін (мг/дл)}} ;$$

або

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 m^2)} = \frac{0,52 \times \text{ зріст (см)}}{\text{сироватковий креатинін (мг/дл)}} - 3,6$$

Діти віком від 1 до 2 місяців. Квадроцеф® призначати тільки за життєвими показаннями у дозі 30 mg/kg 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 kg, у разі ускладнених або неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (включаючи пілонефріт), неускладнених інфекцій шкіри, пневмонії, а також у разі емпіричного лікування фебрильної нейтропенії становить 50 mg/kg кожні 12 годин (хворим на фебрильну нейтропенію та бактеріальний менингіт – кожні 8 годин). Звичайна тривалість лікування становить 7–10 днів, тяжкі інфекції можуть вимагати тривалішого лікування.

Дітям з масою тіла від 40 kg Квадроцеф® призначати, як дорослим.

Введення препарату. Квадроцеф® можна вводити внутрішньовенно

або з 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 хворих із тяжкими або загрозливими для життя інфекціями.

При внутрішньовенному способі введення Квадроцеф® розчинити у стерильній воді для ін'єкції, у 5 % розчині глукози 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. Квадроцеф® можна розчинити у стерильній воді для ін'єкцій, 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % розчині глукози 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. При використанні лідокаїну як розчинника слід перед введенням зробити шкіру пробу на його переносимість.

Таблиця 4

Концентрації цефепіму після розведення

	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	4,4	230

Як і інші лікарські засоби, що застосовуються парентерально, приготовлені розчини препарату перед введенням необхідно перевіряти на відсутність механічних включень.

Для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудника) і визначення чутливості до цефепіму слід зробити відповідні мікробіологічні дослідження. Однак Квадроцеф® можна застосовувати у формі монотерапії ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника, оскільки препарат 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 препаратором Квадроцеф® у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Діти. Препарат можна застосовувати дітям віком від 1 місяця.

Передозування.

Симптоми: у випадках значного перевищення рекомендованих доз, особливо у хворих з порушенням функцію нирок, посилюються прояви побічної дії. Симптоми передозування включають енцефалопатію, що супроводжується галюцинаціями, порушенням свідомості, ступором, комою, міоклонією, епілептиiformні напади, нейром'язову збудливість.

Лікування. Слід припинити введення препарату, провести симптоматичну терапію. Застосування гемодіалізу прискорює видалення цефепіму з організму; перitoneальний діаліз малоекективний. Тяжкі алергічні реакції негайного типу потребують застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

Побічні реакції.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк; з боку дихальної системи: кашель