

ЗМІНИ ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства Охорони
Здоров'я України

22.01.09 № 31

Регістраційне посвідчення
№ МА 8244/01/01

МА 8244/01/02

МА 8244/01/03

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

№ _____

Регістраційне посвідчення

№ _____

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ЕКСИПІМ
(EXIPIME®)

Склад:

діюча речовина: Ceferime;

1 флакон містить цефепіму гідрохлориду у перерахунку на цефепім - 500 мг, 1 г, 2 г.

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

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

Клінічні характеристики.

Показання. Інфекції, спричинені чутливими до дії препарату мікроорганізмами:
інфекції дихальних шляхів (пневмонія і бронхіт);
інфекції сечовивідних шляхів (пієлонефрит);
інфекції шкіри та м'яких тканин;
інтраабдомінальні інфекції (перитоніт);
інфекції жовчовивідних шляхів;
гінекологічні інфекції;
септицемія;
фебрильна нейтропенія;
бактеріальний менінгіт.

Противоказання. Підвищена чутливість до цефепіму, L-аргініну та інших β -лактамних антибіотиків. Дитячий вік до 2 місяців. Вагітність, період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Перед початком застосування слід зробити шкірний тест на переносимість. Звичайне дозування для дорослих становить 500 мг – 1 г, що вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалом у 12 годин. Звичайна тривалість лікування становить 7 - 10 днів; тяжкі інфекції можуть потребувати тривалішого лікування та підвищення дози до 2 г на одне введення.

Дозування і шлях введення залежать від чутливості мікроорганізмів-збудників, ступеня тяжкості інфекції, а також функціонального стану нирок хворого. Рекомендації стосовно дозування препарату Ексіпім для дорослих наведені в 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
Загрозливі для життя інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні 8 годин

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 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.

Порушення функції нирок. У хворих із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) доза препарату повинна бути скоригована. Вихідна доза Ексіпіму повинна бути такою ж, як і для хворих із нормальною функцією нирок. Рекомендовані підтримуючі дози цефепіму наведені в таблиці.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані підтримуючі дози			
	Загрозливі для життя інфекції	Тяжкі інфекції	Інфекції легкої та середньої тяжкості	Інфекції сечових шляхів легкої та середньої тяжкості
> 60	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 12 годин	500 мг кожні 12 годин
	Коригування дози відповідно до кліренсу креатиніну			
30 - 59	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

При гемодіалізі за 3 години виділяється з організму приблизно 68 % від дози препарату. Після завершення кожного сеансу діалізу необхідно вводити повторну дозу, рівну вихідній дозі. При безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі препарат можна застосовувати у вихідних нормальних рекомендованих дозах 500 мг, 1 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 (залежно від кліренсу креатиніну).

Ексіпім 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 введення кращий для хворих із

тяжкими або загрозливими для життя інфекціями.

При внутрішньовенному способі введення Ексіпім 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 в наведеній нижче таблиці. Вводять внутрішньовенно повільно протягом 3 - 5 хв або через систему для внутрішньовенного введення.

При внутрішньом'язовому введенні Ексіпім можна розчинити в стерильній воді для ін'єкцій, 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % розчині декстрази для ін'єкцій, бактеріостатичній воді для ін'єкцій з парабеном або бензиловим спиртом, 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду в концентраціях, вказаних нижче в таблиці.

Шлях введення	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм одержаного розчину (мл)	Приблизна концентрація цефепіму (мг/мл)
Внутрішньовенне введення			
500 мг/флакон	5	5,6	100
1 г/флакон	10	11,3	100
2 г/флакон	10	12,5	160
Внутрішньом'язове введення:			
500 мг/флакон	1,3	1,8	280
1 г/флакон	2,4	3,6	280

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

Побічні реакції. *Гіперчутливість:* висипання, свербіж, підвищення температури;
шлунково-кишковий 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: астенія, пітливість, вагініт, периферичні набряки, біль у спині; анафілактичні реакції і судоми.

Місцеві реакції у точці внутрішньовенного вливання (флебіти і запалення) при внутрішньом'язовому введенні запалення або біль у місці ін'єкції.

Відхилення показників лабораторних аналізів від норми: збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубину, анемія, еозинофілія, збільшення протромбінового часу або парціального тромбoplastинового часу (ПТТ) і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу. Тимчасове збільшення азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки і транзиторна тромбоцитопенія відзначалися в менш ніж 0,5 % хворих. Також відзначалися транзиторна лейкопенія і нейтропенія.

Передозування. У випадку значного передозування можуть виникнути енцефалопатія, судоми.

Лікування. При значному перевищенні 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).

Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування препарату під час вагітності протипоказане. У разі застосування препарату в період лактації, годування

груद्धю слід припинити.

Особливості застосування. Необхідно точно визначити, чи відзначалися раніше у хворого реакції гіперчутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорини, пеніциліни або інші β -лактамі антибіотики. Антибіотики варто призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські препарати. При появі алергічної реакції застосування препарату слід 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 мати на увазі цей діагноз у випадку виникнення діареї під час лікування препаратом Ексипім. 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 може призводити до колонізації нечутливою мікрофлорою. При розвитку суперінфекцій під час лікування необхідне вживання відповідних заходів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Ексипім не впливає на здатність працювати з механізмами та керувати автотранспортними засобами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосовуючи аміноглікозиди одночасно з препаратом Ексипім; слід уважно контролювати функцію нирок через потенційну нефротоксичність та ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків. Нефротоксичність відмічалася після одночасного застосування інших цефалоспоринів з діуретиками, такими як фуросемід.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антибактеріальний засіб групи цефалоспоринів IV покоління. Діє бактерицидно, порушуючи синтез пептидоглікану клітинної стінки і спричиняє загибель мікроорганізмів. Має широкий спектр дії відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій, штамів, резистентних до аміноглікозидів або цефалоспоринових антибіотиків III покоління. Цефепім високостійкий до гідролізу більшістю бета-лактамаз, має малу спорідненість відносно бета-лактамаз, кодованих хромосомними генами, і швидко проникає в грамнегативні бактеріальні клітини.

Активний щодо грампозитивних аеробів: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу), *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, штамів *Streptococcus* spp.: *Streptococcus pyogenes* (група A); *Streptococcus agalactiae* (група B); *Streptococcus pneumoniae*; інших бета-гемолітичних *Streptococcus* spp. (групи C,G,F), *Streptococcus bovis* (група D), *Streptococcus viridans*; відносно грамнегативних аеробів: *Pseudomonas* spp., що включають *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*; *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (що включають *Klebsiella pseudomoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella oxaenae*); *Enterobacter* spp. (що включають *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*), *Enterobacter sakazakii*); *Proteus* spp. (що включають *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*; *Acinetobacter calcoaceticus* (*Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter lwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Campylobacter* spp., *Citrobacter* spp. (що включають *Citobacter diversus*, *Citobacter freundii*); *Campylobacter jejuni*, *Cardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducrei*, *Haemophilus influenzae*, у тому числі штами, що продукують бета-лактамазу; *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Legionella* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis*, у тому числі штами, що продукують бета-

лактамазу; *Neisseria gonorrhoeae*, у тому числі штами, що продукують бета-лактамазу; *Neisseria meningitidis*; *Providencia* spp. (у тому числі *P. rettgeri*, *P. stuartii*); *Salmonella* spp.; *Serratia* spp. (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella* spp.; *Versinia enterocolitica*. Анаероби: *Bacteroides* spp., включаючи *B. melaninogenicus* та інші мікроорганізми порожнини рота, що належать до *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Veillonella* spp.

Більшість штамів ентерококів і стафілококи, резистентні до метициліну, резистентні до більшості цефалоспоринових антибіотиків, включаючи цефепім.

Цефепім неактивний відносно деяких штамів *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*), *Bacteroides fragilis* і *Clostridium difficile*.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення цефепіму в дозі 500 мг, 1000 мг та 2000 мг максимальна концентрація спостерігається через 30 хв і становить 38,2 мкг/мл, 78,7 мкг/мл та 163,1 мкг/мл відповідно. Після внутрішньом'язового введення цефепіму в дозі 500 мг, 1000 мг та 2000 мг максимальна концентрація спостерігається через 1-2 години і становить 12,0 - 12,5 мкг/мл, 25,9 - 26,3 мкг/мл та 49,9 - 51,3 мкг/мл відповідно. Середня концентрація в плазмі крові через 12 годин при внутрішньовенному введенні – 0,2 мкг/мл, при внутрішньом'язовому введенні – 0,7 мкг/мл. Зв'язування цефепіму з білками плазми становить менше 19 % і не залежить від концентрації препарату в сироватці крові. Значні концентрації визначаються у сечі, жовчі, перитонеальній рідині, ексудаті пухиря, слизовому секреті бронхів, мокротинні, передміхуровій залозі, апендиксі і жовчному міхурі.

Цефепім виділяється нирками, головним чином, шляхом гломерулярної фільтрації. У сечі визначається приблизно 85 % введеної дози у вигляді незміненого цефепіму. Період напіввиведення цефепіму з організму в середньому становить приблизно 2 години.

Для пацієнтів старше 65 років з нормальною функцією нирок не потрібно коригувати дозу препарату, незважаючи на те що величина ниркового кліренсу менша, ніж у молодих хворих.

У хворих з порушеннями функцій нирок збільшується період напіввиведення з організму.

У середньому період напіввиведення цефепіму при проведенні гемодіалізу становить 13 годин, при проведенні перитонеального діалізу – 19 годин.

Фармакокінетика цефепіму у хворих з порушеннями функції печінки не змінена.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від майже білого до світло-жовтого кольору зі специфічним запахом.

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

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії з іншими препаратами, розчини препарату Ексипім не слід вводити одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі призначення Ексипіму із зазначеними препаратами треба вводити кожний антибіотик окремо.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в захищеному від світла місці, при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Після приготування розчину не допускати його заморожування.

Після приготування розчин для внутрішньом'язового введення може зберігатися протягом 12 годин при температурі до 25 °С і до 7 діб в оригінальній упаковці - у холодильнику при

температурі 2-8 °С.

Після приготування розчин для внутрішньовенного введення може зберігатися до 24 годин при температурі до 25 °С і до 5 діб – у холодильнику при температурі 2-8 °С.

Зміна кольору не впливає на активність препарату за умови, якщо препарат зберігається належним чином, як рекомендовано виробником.

Упаковка. Порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 500 мг, 1 г, 2 г у флаконах, по 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Ексір Фармасьютикал Ко., Іран.

Місцезнаходження. № 15, Алея Бехамбарі, Валіаср авеню (Північ площі Валіаср), Тегеран, Іран.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доষь та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу