Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2013 ж. “ 02 ” 07 .
№ 603 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік заттың медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулық
ЦЕФЕПИМ

Саудалық атауы
Цефепим
Халықаралық патенттелмеген атауы
Цефепим
Дәрілік түрі
Көктамыр ішіне және бұлшықет ішіне енгізу үшін ерітінді дайындауға арналған 1.0 г ұнтақ
Бір құтының ішінде
белсенді зат: цефепим гидрохлоридінің моногидраты - 1.0 г
(цефепимге шаққанда)
қосымша заттар: аргинин - 0.73 г
Сипаттамасы
Ақтан сарғыш реңді ақ түске дейінгі ұнтақ
Фармакотерапиялық тобы
Жүйелі пайдалануға арналған бактерияға қарсы препараттар. Бета-лактамды бактерияға қарсы басқа да препараттар. Төртінші буын цефалоспориндері. Цефепим.
АТХ коды J01DE01
Фармакологиялық қасиеттері
Фармакокинетикасы
Биожетімділігі 100 %. 0.5 г дозада көктамыр ішіне енгізгеннен кейінгі қан плазмасында ең жоғары концентрацияға жету уақыты - инфузия соңына қарай, 0.5 г дозада бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін - 1-2 сағаттан соң. 0.5 г, 1 г және 2 г дозада б/і енгізген кезде қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясы (Cmax) - сәйкесінше 14, 30 және 57 мкг/мл; 0.5 г, 1 г және 2 г дозада к/і енгізгенде - сәйкесінше 39, 82 және 164 мкг/мл; қан плазмасында орташа емдік концентрацияға жету уақыты - 12 сағат.
500 мг, 1 г және 2 г дозаны бір реттік отыз минуттық құюдан кейінгі ересектердің қан плазмасындағы цефепимнің орташа концентрациялары (мкг/мл):

Цефепим дозасы	0,5 с	1 с	2 с	4 с	8 с	12 с
500 мг к/і	38.2	21.6	11.6	5.0	1.4	0.2
1 г к/і	78.7	44.5	24.3	10.5	2.4	0.6
2 г к/і	163.1	85.8	44.8	19.2	3.9	1.1
500 мг б/і	8.2	12.5	12.0	6.9	1.9	0.7
1 г б/і	14.8	25.9	26.3	16.0	4.5	1.4
2 г б/і	36.1	49.9	51.3	31.5	8.7	2.3

Жоғары концентрациялар несепте, өтте, перитонеальді сұйықтықта, күлдіреуік экссудатында, бронхтың шырышты секретінде, қақырықта, қуықасты безінің тіндерінде, соқырішекте және өт қабында анықталады. Таралу көлемі - 0.25 л/кг, 2 айдан 16 жасқа дейінгі балаларда - 0.33 л/кг. Плазма ақуыздарымен байланысы - 20 %.
Бүйрек пен бауырда 15 % метаболизденеді. Жартылай шығарылу кезеңі (T1/2) - 2 сағат, жалпы клиренс - 120 мл/мин, бүйрек клиренсі - 110 мл/мин. Бүйрекпен, өмшек сүтімен шығарылады (гломерулярлы сүзіліс арқылы өзгермеген түрде - 85 %). Бүйрек қызметінің ауыр бұзылулары бар науқастарда гемодиализде T1/2 - 13 сағат, үздіксіз перитонеальді диализде - 19 сағат. Бүйрек қызметі бұзылған науқастарда препарат дозасы жекелей таңдалуы тиіс. Бүйрек қызметі қалыпты 65 жастан асқан науқастарда цефепимнің дозасын түзету керек емес.
Бауыр қызметі бұзылған немесе муковисцидоз бар науқастарда цефепимнің фармакокинетикасы өзгермеген. Мұндай науқастарға дозаны түзету қажет емес.
Фармакодинамикасы
IV буынды цефалоспориндер тобының бактерияға қарсы әрісі. Микроорганизмдердің жасушалық қабырғаларының синтезін бұза отырып, бактерицидті әсер етеді. Грамоң және грамтеріс бактерияларға, штамдарға, резистентті аминогликозидтерге және/немесе III буынды цефалоспоринді антибиотиктерге қатысты кең ауқымды әсерге ие. Көптеген бета-лактамазалардың гидролизіне төзімділігі жоғары және грамтеріс бактериялық жасушаларға жылдам өтеді. Бактериялық жасушалардың ішінде молекулалық нысана ретінде пенициллин-байланыстырушы ақуыздар болып табылады.
Грамоң аэробтарға қатысты *in vivo және in vitro белсенді:*
Staphylococcus aureus (тек метициллинсезімтал штаммдар), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (А тобы), Streptococcus viridans;
грамтеріс аэробтар:
Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa.
In vitro белсенді (бірақ клиникалық маңыздылығы белгісіз) грамоң аэробтарға қатысты:
Staphylococcus epidermidis (тек метициллинсезімтал штаммдар), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus agalactiae (В тобы);
грамтеріс аэробтар: Acinetobacter calcoaceticus subsp. Iwoff, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Enterobacter agglomerans, Haemophilus influenzae (бета-лактамазаларды өндіретін штаммдарды қосқанда), Hafnia alvei, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis (бета-лактамазаларды өндіретін штаммдарды қосқанда), Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Serratia marcescens.
Цефепимге Enterococcus spp., штаммдарының көпшілігі, оның ішінде Enterococcus faecalis, метициллинрезистентті стафилококктар, Stenotrophomonas (бұрын Xanthomonas maltophilia және Pseudomonas maltophilia ретінде белгілі), Clostridium difficile сезімтал емес.
Қолданылуы
Препаратқа сезімтал микроорганизмдер тудырған жұқпалы-қабыну аурулары:
- мына микроорганизмдер тудырған пневмония (орташа ауыр және ауыр): Streptococcus pneumoniae (оның ішінде бактериемиямен қатар жүретін астасқан жағдайлар), Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae немесе Enterobacter spp.
- фебрильді нейтропения (эмпириялық терапия)
- мына микроорганизмдер тудырған несеп шығару жолдарының асқынған және асқынбаған жұқпалары (пиелонефритті қосқанда): Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis
- Staphylococcus aureus (тек метициллинсезімтал штаммдар), Streptococcus pyogenes тудырған тері мен жұмсақ тіндердің асқынбаған жұқпалары
- мына микроорганизмдер тудырған асқынған интраабдоминальді жұқпалар (метронидазолмен біріктірілімде кешенді емдеу құрамында): Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Bacteroides fragilis
- құрсақ қуысы ағзаларына хирургиялық араласулар кезінде жұқпаның алдын алуда.
Қолдану тәсілі мен дозалары
Көктамыр ішіне, бұлшықет ішіне (тек Escherichia coli тудырған жеңіл және орташа ауырлықтағы несеп шығару жолдарының асқынған немесе асқынбаған жұқпаларында).
Препарат дозалары мен енгізу жолы қоздырғыш микроорганизмдерінің сезімталдығына, жұқпа ауырлығына, сондай-ақ, науқастың бүйрек қызметі жағдайына байланысты құрылып отырады.
Streptococcus pneumoniae (оның ішінде бактериемиямен қатар жүретін астасқан жағдайлар), Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae немесе Enterobacter spp. тудырған *пневмония (орташа ауыр және ауыр)*: к/і әр 12 сағат сайын 1-2 г-нан 10 күн бойы.
Фебрильді нейтропения (эмпириялық терапия): к/і әр 8 сағат сайын 2 г-нан 7 күн бойы немесе нейтропения жойылғанға дейін.
Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis тудырған жеңіл және орташа ауырлықтағы *несеп шығару жолдарының асқынған және асқынбаған жұқпалары:* к/і немесе б/і (тек Escherichia coli тудырған жұқпалар үшін) әр 12 сағат сайын 0.5-1 г-нан 7-10 күн бойы.
Escherichia coli немесе Klebsiella pneumoniae тудырған *несеп шығару жолдарының ауыр асқынған немесе асқынбаған жұқпалары* (пиелонефритті қосқанда): к/і әр 12 сағат сайын 2 г-нан 10 күн бойы.
Staphylococcus aureus (тек метициллинсезімтал штаммдар), Streptococcus pyogenes тудырған *тері мен жұмсақ тіндердің орташа ауыр және ауыр жұқпалары:* к/і әр 12 сағат сайын 2 г-нан 10 күн бойы.
Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Bacteroides fragilis тудырған *асқынған интраабдоминальді жұқпалар* (метронидазолмен біріктірілімде): к/і әр 12 сағат сайын 2 г-нан 7-10 күн бойы.
Құрсақ қуысы ағзаларындағы хирургиялық араласулар кезінде жұқпалардың алдын алуда: хирургиялық операция басталғанға дейін 60 минут бұрын 2 г препарат 30 минут бойы көктамыр ішіне енгізіледі. Құйылу соңына қарай қосымша 500 мг метронидазол көктамыр ішіне енгізіледі. Метронидазол ерітінділерін цефепиммен бір уақытта енгізбеу керек. Метронидазолды енгізер алдында инфузиялық жүйені жуу керек. Ұзақ хирургиялық операциялар кезінде (12 сағаттан астам) бірінші дозадан кейін 12 сағаттан соң препараттың 2 грамын көктамыр ішіне 30 минут бойы қайталап енгізу ұсынылады, соңынан 500 мг метронидазолды енгізу керек.
Дене массасы 40 кг-ға дейінгі *2 айдан 16 жасқа дейінгі балаларға* барлық көрсеткіштер бойынша ұсынылатын дозалау режимі (фебрильді нейтропенияны қоспағанда) - к/і әр 12 сағат сайын 50 мг/кг; фебрильді нейтропенияда - әр 8 сағат сайын 50 мг/кг. Емдеу ұзақтығы ересектердегі сияқты (7 - 10 күн).
Бүйрек қызметі бұзылған науқастарда (креатинин клиренсі < 30 мл/мин), препарат дозасы түзетілуі тиіс. Цефепимнің бастапқы дозасы бүйрек қызметі қалыпты науқастардағы сияқты болуы керек.

Креатинин клиренсі (мл/мин)	Ұсынылатын демеуші дозалар			
> 50	әр 8 сағат сайын 2 г-нан (әдеттегі доза, түзету керек емес)	әр 12 сағат сайын 2 г-нан (әдеттегі доза, түзету керек емес)	әр 12 сағат сайын 1 г-нан (әдеттегі доза, түзету керек емес)	әр 12 сағат сайын 0.5 г-нан (әдеттегі доза, түзету керек емес)
30-50	әр 8 сағат сайын 2 г-нан	әр 12 сағат сайын 2 г-нан	әр 12 сағат сайын 1 г-нан	әр 12 сағат сайын 500 мг-нан
11-29	әр 12 сағат сайын 1 г-нан	әр 24 сағат сайын 1 г-нан	әр 24 сағат сайын 500 мг-нан	әр 24 сағат сайын 500 мг-нан
< 10	әр 24 сағат сайын 1 г-нан	әр 24 сағат сайын 500 мг-нан	әр 24 сағат сайын 250 мг-нан	әр 24 сағат сайын 250 мг-нан

Гемодиализдегі емделушілерге 1-күні 1 г енгізеді, содан соң барлық жұқпаларға әр 24 сағат сайын 0.5 г-нан және фебрильді нейтропенияны емдеу үшін әр 24 сағат сайын 1 г-нан енгізеді. Гемодиализ жүргізілетін күні препаратты гемодиализ сеансы аяқталғаннан кейін енгізеді; цефепимді мүмкіндігінше күн сайын бір уақытта енгізу керек.
Созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі қатар жүретін балаларға препаратты қолдану жөніндегі деректер белгісіз, алайда, балалар мен ересектердегі фармакокинетика ұқсастығын ескере отырып, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар балаларда дозалау режимі (дозаны азайту немесе енгізу арасындағы аралықты ұлғайту) ересектердегі дозалау режиміне ұқсас.
Препарат ерітінділерін дайындау және енгізу
Көктамыр ішіне енгізу үшін 1 г Цефепим препаратын инъекцияға арналған 10 мл суда, 5 % глюкоза ерітіндісінде немесе 0,9 % натрий хлоридінің ерітіндісінде ерітеді (цефепимнің шамамен концентрациясы 100 мг/мл), 3 - 5 минут бойы көктамыр ішіне енгізеді.
Көктамыр ішіне құюға арналған жүйе арқылы енгізу үшін дайындалған ерітіндіні көктамыр ішіне құюға арналған басқа ерітінділермен қосады және 30 минуттан кем емес уақыт бойы енгізеді.
Препарат ерітінділері 1-ден 40 мг/мл концентрацияда инъекцияға арналған ерітінділермен үйлесімді: 0,9 % натрий хлоридінің ерітіндісі; 5 % немесе 10 % глюкоза ерітіндісі; 1/6 М натрий лактат ерітіндісі, 5 % глюкоза ерітіндісі және 0,9 % натрий хлоридінің ерітіндісі; лактаты бар Рингер ерітіндісі және 5 % декстроза ерітіндісі.
Басқа препараттармен мүмкін болатын дәрілік өзара әрекеттесуді болдырмас үшін цефепим препаратының ерітінділері (басқа да көптеген бета-лактамды антибиотиктер сияқты) метронидазол, ванкомицин, гентамицин, тобрамицин сульфаты және нетилмицин сульфатының ерітінділерімен бір уақытта енгізілмеуі тиіс. Аталған препараттармен цефепимді тағайындаған кезде әр антибиотикті жеке-жеке енгізу керек.
Бұлшықет ішіне енгізу үшін 1 г Цефепим препаратын инъекцияға арналған 2,4 мл суда, 5 % глюкоза ерітіндісінде немесе 0,9 % натрий хлоридінің ерітіндісінде, 0,5 % немесе 1 % лидокаин гидрохлоридінің ерітіндісінде ерітеді (цефепимнің шамамен концентрациясы 280 мг/мл).
Жағымсыз әсерлері
- *аллергиялық реакциялар:* тері бөртпесі (оның ішінде эритематозды бөртпе), қышыну, қызба, анафилактоидты реакциялар, оң Кумбс реакциясы, эозинофилия, мультиформалы экссудативті эритема (оның ішінде Стивенс-Джонсон синдромы), сирек - уытты эпидермальді некролиз (Лайелл синдромы)
- *жүйке жүйесі тарапынан:* бас ауыруы, бас айналуы, ұйқысыздық, парестезиялар, жайсыздық сезімі, сананың шатасуы, құрысулар
- *несеп-жыныс жүйесі тарапынан:* вагинит, генитальді қышыну, спецификалық емес кандидоз
- *несеп шығару жүйесі тарапынан:* бүйрек қызметінің бұзылуы
- *ас қорыту жүйесі тарапынан:* диарея, жүрек айнуы, құсу, іш қату, іштің ауыруы, диспепсия, жалған жарғақшалы энтероколит
- *қан түзу ағзалары тарапынан:* анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, панцитопения, гемолитикалық анемия, қан кету
- *тыныс алу жүйесі тарапынан:* жөтел
- *жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан:* кеуденің ауыруы, тахикардия, ентігу, шеткергі ісіну
- *зертханалық көрсеткіштер:* гематокриттің төмендеуі, протромбин уақытының ұзаруы, мочевина концентрациясының артуы, гиперкреатининемия, гиперкальциемия, "бауыр" трансаминазалары мен сілтілі фосфатаза белсенділігінің артуы, гипербилирубинемия
- *жергілікті реакциялар:* к/і енгізген кезде - флебиттер, б/і енгізген кезде - гиперемия мен енгізген орындағы ауыру
- *басқалар:* тамақтың ауыруы, қатты тершендік, арқаның ауыруы, астения, асқын жұқпаның дамуы, орофарингеальді кандидоз.

Қолдануға болмайтын жағдайлар
- препарат құрамына кіретін компоненттерге асқын сезімталдық (оның ішінде цефалоспориндерге, пенициллиндерге және басқа да бета-лактамды антибиотиктерге)
- 2 айдан кіші жастағы балаларға (2 айдан кіші жастағы балаларда қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ)
- 12 жасқа дейінгі балаларға (бұлшықет ішіне енгізу үшін).

Дәрілермен өзара әрекеттесуі
Фармацевтикалық тұрғыдан басқа да микробқа қарсы препараттармен және гепаринмен үйлесімсіз. Диуретиктер, аминогликозидтер, полимиксин В цефепимнің өзектік секрециясын төмендетеді және қан сарысуындағы оның концентрациясын арттырады, жартылай шығарылу кезеңін ұзартады, нефроуыттылығын күшейтеді (нефронекроз даму қаупі артады).
Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар цефалоспориндердің шығарылуын баяулата отырып, қан кету дамуының қаупін арттырады.
Бактерицидті антибиотиктермен (аминогликозидтер) бір уақытта тағайындағанда синергизм, бактериостатикалықтармен (макролидтер, хлорамфеникол, тетрациклиндер) - антагонизм байқалады.
Метронидазол ерітіндісімен үйлесімсіз (хирургиялық араласым кезінде жұқпалардың алдын алу үшін метронидазолдың ерітіндісін енгізер алдында инфузиялық жүйені цефепим ерітіндісінен жуып шаю керек).
Аминогликозидтердің нефро- және отоуыттылығын арттырады.
Айрықша нұсқаулар
Цефепимді қолданған кезде жалған жарғақшалы колит туындауы мүмкін. Сондықтан препаратпен емделу кезінде диарея туындаған жағдайда осы диагнозды назарға алған маңызды. Колиттің жеңіл түрлері препаратты қабылдауды тоқтатуға әсер етуі мүмкін; орташа немесе ауыр жағдайлар арнайы емделуді қажет етуі мүмкін.
Пенициллиндерге аллергиялық реакциясы бар емделушілерде айқаспалы асқын сезімталдық болуы мүмкін.
Үйлескен ауыр бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі кезінде препараттың плазмадағы концентрациясын үнемі анықтап тұру қажет (креатинин клиренсіне байланысты дозаға түзету жүргізеді).
Ұзақ уақыт емдегенде шеткергі қанды, бауыр мен бүйрек қызметі жағдайының көрсеткіштерін үнемі бақылап отыру керек.
Аралас аэробтық-анаэробтық жұқпа кезінде қоздырғыштарды идентификациялауға дейін анаэробтарға қатысты белсенді дәрілік заттармен біріктірілгені дұрыс.
Жұқпаның алынған ошағынан менингеальді диссеминация жүретін, менингитке күдіктенген немесе менингит диагнозы расталған науқастарға аталмыш жағдайға клиникалық тиімділігі дәлелденген балама антибиотик тағайындау керек.
Оң Кумбс тесті, несептегі глюкозаға жалған-оң тесті анықталуы мүмкін.
Сақтықпен
Асқазан-ішек жолының аурулары (оның ішінде анамнезде): жалған жарғақшалы энтероколит, ойық жаралы колит, аймақтық энтерит немесе антибиотиктік-ассоциаияланған колит; созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі.
Жүктілік және лактация кезеңінде қолданылуы
Жүктілік кезеңінде препаратты анасы үшін күтілетін пайдасы ұрық үшін ықтимал қауіптен асатын болса қолданады. Лактация кезеңінде препаратпен емдеу кезінде емшекпен емізуді тоқтату керек.
Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері
Зейін шоғырландыруды және психомоторлы реакциялар жылдамдығын қажет ететін қауіптілігі зор басқа қызмет түрлерімен айналысу және автокөлік жүргізу кезінде сақ болу керек.
Препараттың жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдаланылмаған құтыларды абайлап ашып, ішіндегісін көп мөлшердегі суда еріту және құбырға ағызу керек.
Артық дозалануы
Симптомдары (созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастарда жиі туындайды): құрысулар, энцефалопатия, қозу.
Емі: симптоматикалық, гемодиализ.
Шығарылу түрі мен қаптамасы
1.0 г белсенді зат сыйымдылығы 10 мл құтыларда.
1 құты мемлекеттік және орыс тілдеріндегі медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон пәшкеде.
10 құты мемлекеттік және орыс тілдеріндегі медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапта.
50 құты мемлекеттік және орыс тілдеріндегі медицинада қолданылуы жөніндегі 5 нұсқаулықпен бірге картон қорапта.
Сақтау шарттары
Жарықтан қорғалған жерде 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!
Сақтау мерзімі
2 жыл
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.
Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецепт арқылы
Өндіруші
«Красфарма» ААҚ Ресей
Тіркеу куәлігінің иесі
«Красфарма» ААҚ Ресей
Тұтынушылардан шағымдарды өндіруші, тіркеу куәлігінің иесі қабылдайды: «Красфарма» ААҚ, Ресей.
660042, Красноярск қ., 60 лет Октября к-сі, 2 үй.
Тел./факс (391) 261-25-90 / 261-17-44.