

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

НОВАПІМ
(NOVARİME)

Склад:

діюча речовина: сеферіме;

1 флакон містить цефепіму 1000 мг (у вигляді стерильної суміші цефепіму гідрохлориду та L-аргініну).

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. β -лактамі антибіотики.

Код АТС J01D E01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі.

Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

- дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;
- шкіри та підшкірної клітковини;
- інтраабдомінальні інфекції, у 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 шкірні та підшкірної клітковини;
- септицемія;
- емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою;
- бактеріальний менінгіт.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефепіму або L-аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового ряду, пеніцилінів або інших β -лактамічних антибіотиків.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на переносимість.

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

Дозування і шлях уведення варіюють залежно від чутливості мікроорганізмів-збудників, ступеня тяжкості інфекції, а також функціонального стану нирок хворого. Рекомендації стосовно дозування препарату Новапім 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
Дуже тяжкі та загрозові для життя інфекції	2 г внутрішньовенно	кожні 8 годин

Для профілактики розвитку інфекцій при проведенні хірургічних втручань. За 60 хв до початку хірургічної операції дорослим вводити 2 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хв. Після завершення вводити додатково 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчини метронідазолу не слід вводити одночасно з препаратом Новапім. 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 препарату Новапім з наступним введенням метронідазолу.

Порушення функції нирок. У хворих із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) доза препарату Новапім необхідно відкоригувати.

Рекомендовані дози цефепіму для дорослих

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані дози			
> 50	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
30-50	Коригування дози відповідно кліренсу креатиніну			
	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 годин	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
□ 10	1 г кожні 24 годин	500 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години
Гемодіаліз	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години

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

Чоловіки:

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

$$\text{кліренс креатиніну (мл/хв)} = \text{-----};$$

$$72 \square \text{креатинін сироватки (мг/дл)}$$

Жінки:

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

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

Дітям віком 1-2 місяці препарат призначати тільки за життєвими показаннями. Стан дітей з масою тіла до 40 кг, які отримують лікування Новапімом, потрібно постійно контролювати.

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

Розрахунок показників кліренсу креатиніну у дітей:

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

або

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

Дітям віком від 1 до 2 місяців. Новапім призначати тільки за життєвими показаннями 30 мг/кг маси тіла кожні 12 або 8 годин, залежно від тяжкості інфекції.

Діти 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, у разі ускладнених або неускладнених інфекцій сечових шляхів (включаючи пієлонефрит), неускладнених інфекціях 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 Новапім призначати так само, як і дорослим.

Введення препарату. Новапім 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 введенні Новапім розчинити у стерильній воді для ін'єкцій, у 5 % розчині глюкози для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду, як зазначено у наведеній нижче таблиці. Вводи внутрішньовенно повільно протягом 3-5 хв або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення Новапім можна розчиняти у стерильній воді для ін'єкцій, 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % розчині глюкози для ін'єкцій, бактеріостатичній воді для ін'єкцій з парабеном або бензиловим спиртом, 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду в концентраціях, вказаних нижче у таблиці.

При застосуванні лідокаїну як розчинника слід перед введенням зробити шкірну пробу на його переносимість.

	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
2 г/флакон	10	12,8	160
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 (збудників) і визначення чутливості до цефепіму слід зробити відповідні мікробіологічні дослідження. Новапім можна застосовувати як монотерапію ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника, тому що він 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 препаратом Новапім у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Побічні реакції.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк.

З боку шкіри: шкірні висипання, еритема, свербіж, кропив'янка.

З боку травного тракту: нудота, блювання, кандидоз ротової порожнини, діарея, коліт (у тому числі псевдомембранозний), запор, біль у животі, диспепсія, молочниця, зміна відчуття смаку.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит, холестатична жовтяниця.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, неспокій, безсоння, парестезії, сплутаність свідомості, астенія, судоми/епілептоформні напади, міоклонія, енцефалопатія, втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома.

Загальні розлади та зміни в місці введення: підвищення температури тіла, пітливість, біль у спині, астенія, зміни у місці введення, включаючи запалення, флебіт, біль.

Інфекції: кандидоз, вагініт, генітальний свербіж, псевдомембранозний коліт, інші суперінфекції.

З боку дихальної системи: розлади дихання, кашель, біль у горлі, задишка.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, вазодилатація, біль у ділянці серця, периферичні набряки.

З боку сечовидільної системи: ниркова недостатність.

З боку крові та лімфатичної системи: анемія, еозинофілія, транзиторна лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

Лабораторні показники: збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспарататамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубину, збільшення протромбінового часу або парціального тромбластинового часу (ПТТ) і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу, тимчасове збільшення азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки.

Крім вищезазначених побічних реакцій можливі побічні реакції, характерні для антибіотиків групи цефалоспоринів: синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, токсична нефропатія, апластична анемія, гемолітична анемія, кровотечі, порушення функції печінки, холестаза, панцитопенія.

Передозування.

Симптоми: у випадках значного перевищення рекомендованих доз, особливо у хворих із порушеною функцією нирок посилюються прояви побічної дії. Симптоми передозування включають енцефалопатію, що супроводжується галюцинаціями, порушенням свідомості, ступором, комою, міоклонію; епілептоформні напади, нейром'язову збудливість.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Цефепім проникає у грудне молоко в дуже невеликій кількості, тому під час лікування Новапімом годування груддю слід припинити.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 1 місяця.

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, цефалоспоринони, 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 варто 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 враховувати можливість розвитку цієї патології у випадку виникнення діареї під час лікування препаратом Новапім. 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 Новапім може призводити до колонізації нечутливою мікрофлорою. При розвитку суперінфекцій під час лікування необхідно вжити відповідні заходи.

З обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями травного тракту, особливо колітом, пацієнтам з нирковою недостатністю (з кліренсом креатиніну < 60 мл/хв).

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

У результаті побічних реакцій з боку нервової системи на препарат може порушуватися швидкість психомоторних реакцій, тому слід утримуватися від керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами під час застосування цефепіму.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосовуючи високі дози аміноглікозидів одночасно з препаратом Новапім, 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 6М 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 Новапім (як і більшості інших β -лактамних антибіотиків) не слід вводити одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі призначення препарату Новапім із зазначеними препаратами вводити кожен антибіотик окремо.

Можлива хибнопозитивна реакція при визначенні глюкози в крові, рекомендовано використовувати ферментний метод для визначення глюкози в сечі.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Бактерицидний антибіотик групи цефалоспоринів, IV покоління, що має широкий спектр дії відносно грампозитивних та грамнегативних бактерій.

Бактерицидна дія цефепіму полягає у пригніченні синтезу клітинної стінки бактерій. Цефепім має високу стійкість до гідролізу бактеріальними β -лактамазами. Багато мікроорганізмів, нечутливих до пеніциліну та інших цефалоспоринів завдяки руйнуванню даних антибіотиків β -лактамазами, є чутливими до цефепіму. Було доведено, що цефепім є активним (як *in vitro*, так і при клінічних інфекціях) щодо більшості штамів зазначених організмів:

грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, які продукують β -лактамазу, але не діє на штами метицилін-стійких стафілококів), *Staphylococcus epidermidis* (включаючи штами, які продукують β -лактамазу), інші штами стафілококів (включаючи *S. hominis*, *S. saprophyticus*), *Streptococcus pyogenes*, *S. bovis* (група D), *S. Viridans*;

грамнегативні аероби: *Acinetobacter calcoaceticus* (з підвидами *anitraus* та *lwoffii*), *Enterobacter spp.* (включаючи *E. aerogenes*, *E. agglomerans*, *E. cloacae*, *E. sakazakii*), *Escherichia coli*, *H. influenzae* (включаючи штами, які продукують β -лактамазу), *H. parainfluenzae*, *Klebsiella spp.* (включаючи *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozenae*), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (включаючи штами, які продукують β -лактамазу), *Morganella morganii*, *Proteus spp.* (включаючи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *Pseudomonas spp.* (включаючи *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*), *Serratia* (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*);

анаероби: *Clostridium perfringens*, *Mobiluncus spp.*

Фармакокінетика. Цефепім повністю всмоктується після внутрішньом'язового введення.

Після одноразового внутрішньом'язового (в/м) чи внутрішньовенного (в/в) введення цефепіму спостерігаються наступні середні концентрації у плазмі крові здорових чоловіків (мкг/мл):

Доза препарату	Через 30 хв	Через 1 годину	Через 8 годин	Через 12 годин
500 мг в/в	38,2	21,6	1,4	0,2
1000 мг в/в	78,7	44,5	2,4	0,6
2000 мг в/в	163,1	85,8	3,9	1,1
500 мг в/м	8,2	12,5	12,0	0,7
1000 мг в/м	14,8	25,9	26,3	1,4
2000 мг в/м	36,1	49,9	51,3	2,3

Після одноразового введення терапевтичні концентрації визначаються в сечі, жовчі, перитонеальній рідині, бронхіальному секреті, тканинах жовчного міхура, апендикса та передміхурової залози. У разі запалення мозкових оболонок проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Зв'язування з білками плазми не залежить від концентрації препарату в сироватці крові та становить менше 19 %.

Період напіввиведення цефепіму з організму становить приблизно 2 годин і не залежить від дози (у разі дозування 250-2000 мг). При застосуванні до 2000 мг внутрішньовенно з інтервалом 8 годин протягом 9 днів не відзначалося кумуляції препарату в організмі.

Цефепім метаболізується в N-метилпіролідін, що швидко перетворюється у N-оксид. Цефепім виводиться в основному шляхом гломерулярної фільтрації (загальний кліренс препарату становить близько 120 мл/хв, середній нирковий кліренс – 110 мл/хв). Із сечею виводиться приблизно 80-85 % прийнятої дози у незміненому вигляді, 1 % N-метилпіролідину, близько 6,8 % оксиду N-метилпіролідину і близько 2,5 % епімеру цефепіму.

Для пацієнтів віком від 65 років з нормальною функцією нирок корегувати дозу препарату не потрібно.

Фармацевтичні характеристики.

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

Несумісність.

Не змішувати в одній ємності з іншими лікарськими засобами. Застосовувати розчинники, зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 флакону з препаратом у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Люпін Лімітед.

Місцезнаходження.

198-202, Нью Індастріал Ерія № 2, Мандидип – 462046, Дист Райсен М.П., Індія.