Склад

діючі речовини: 1 флакон (1 г/0,5 г) містить: цефепім (у вигляді стерильної суміші цефепіму гідрохлориду та L-Аргініну) 1 г; сульбактам (у вигляді сульбактаму натрію) 0,5 г;

1 флакон (2 г/1 г) містить: цефепім (у вигляді стерильної суміші цефепіму гідрохлориду та L-Аргініну) 2 г; сульбактам (у вигляді сульбактаму натрію) 1 г.

Фармакотерапевтична група

Бета-лактамні антибіотики цефалоспоринової групи.

Код АТХ J01D A.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Цефепім — цефалоспориновий антибіотик IV покоління.

Цефепім має більш високу, ніж цефалоспорини III покоління, спорідненість до основних пеніцилінзв’язуючих білків (ПЗБ) грамнегативних бактерій PBPs 1, PBPs 2, PBPs 3 (PBPs1, PBPs 2, PBPs 3 в E. coli, PBPs1 і PBPs 3 в Ps. aeruginosa та PBPs2 і PBPs 3 в E. cloacae). Здатність цефепіму зв’язуватися і блокувати пеніцилінзв’язуючі білки грампозитивних бактерій (1а, 1б, 2 – S.aureus, S.pneumonie) також перевищує такі властивості цефалоспоринів III покоління. Загалом активність цефепіму до ПЗБ грамнегативних бактерій вища, ніж до ПЗБ грамнегативних бактерій.

Цефепім є цвітер-іоном і за рахунок наявності в молекулі позитивного та негативного зарядів добре розчинний в воді та легко проникає через поринові канали стінки грамнегативних мікроорганізмів.

Цефепім має низьку спорідненість і високу стабільність до гідролізу більшістю бета-лактамаз, в тому числі і хромосомних та плазмідних розширеного спектра, що руйнують цефалоспорини III покоління.

Більш висока, ніж у цефалоспоринів III покоління, активність щодо основних ПЗБ грампозитивних та грамнегативних бактерій, стійкість до бета-лактамаз, легкість проникнення через стінку грамнегативних бактерій зумовлюють збалансований антимікробний спектр дії цефепіму, високу активність щодо грамнегативної та грампозитивної флори.

Сульбактам — похідне бета-лактамного кільця. За хімічною структурою є похідним пеніциліну і являє собою пеніцилінату сульфон. Є незворотним інгібітором бета-лактамаз. Блокує плазмідні (в тому числі і розширеного спектра) та хромосомні бета-лактамази типу А, за рахунок чого запобігає інактивації цефалоспоринів бета-лактамазами. Сульбактам ефективно блокує більшість бета-лактамаз, що виробляють анаеробні мікроорганізми, в тому числі Bacteroides spp. Сульбактам має власну антибактеріальну активність щодо Neisseriaceae spp. (для N. gonorrhoeae $МПК_{90}$ становить 0,39 мкг/мл, N. meningiditis $МПК_{90}$ ≤ 0,5 мкг/мл), Acinetobacter spp. (для A. calcoaceticus $МПК_{90}$ становить 0,19-1 мкг/мл, A. baumannii — 1-32 мкг/мл), а також деяких анаеробів, у тому числі Bacteroides spp. (для B. fragilis $МПК_{90}$ становить 6,25–12,5 мкг/мл).

При одночасній дії цефепіму/сульбактаму на мікроорганізми ефективність такої комбінації вища, ніж ефективність цефепіму, призначеного окремо. Спектр такої комбінації більш широкий, активність щодо полірезистентних штамів вища. Підвищення ефективності пояснюється за рахунок потенціювання дії цефепіму на рівні мішені.

З усіх ПЗБ сульбактам найкраще блокує PBPs-2. Оскільки більшість цефалоспоринів, в тому числі й цефепім, краще блокують PBPs1 і PBPs 3, то приєднання сульбактаму до цефепіму потенціює дію цефепіну щодо різних Гр-МО, в тому числі й до Ps. aeruginosa, B.fragilis. Ще одним фактором підвищення ефективності є здатність сульбактаму блокувати плазмідні (широкого та розширеного спектра) і хромосомні бета-лактамази типу А.

Норфепім активний щодо таких мікроорганізмів:

Грампозитивні мікроорганізми: Staphylococcus aureus (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), Staphylococcus epidermidis, коагулазонегативні стафілококи. Streptococcus pneumoniae (включаючи помірно-резитентні до пеніциліну штами $МПК_{90}$ для пеніциліну від 0,1 до 1 мкг/мл та резистентні до пеніциліну штами — штами $МПК_{90}$ для пеніциліну > 1 мкг/мл), Streptococcus pyogenes (бета-гемолітичний стрептокок групи А); Streptococcus agalactiae (бета-гемолітичний стрептокок групи В), інші види бета-гемолітичних стрептококів (групи C, G, F).

Більшість штамів ентерококів (Enterococcus faecalis, Enterecoccus feacium) резистентні до Норфепіму.

Стафілококи, які резистентні до метициліну, резистентні й до Норфепіму, як і до більшості цефалоспоринових антибіотиків.

Анаероби:

Грампозитивні та коки (в тому числі Peptococcus spp.).

Грампозитивні палички (в тому числі Clostridium spp., Eubacterium spp. і Lactobacillus spp.).

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 (subsp. anitratus, lwoffi); Acinetobacter baumanii, Aeromonas hydrophila; Capnocytophaga spp.; Citrobacter spp., включаючи C. diversus, C. freundii; Campylobacter jejuni; Gardnerella vaginalis; Haemophilus ducreyi; H. influenzae (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); H. parainfluenzae; Hafnia alvei; Legionella spp.; Morganella morganii; Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis) (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); Neisseria gonorrhoeae (включаючи штами, що продукують бета-лактамазу); N. meningitidis; Pantoea agglomerans (відомий як Enterobacter agglomerans); Providencia spp. (включаючи P. rettgeri, P. stuartii); Salmonella spp.; Serratia (включаючи S. marcescens, S. liquefaciens); Shigella spp.; Yersinia enterocolitica.

Грамнегативні анаероби:

Bacteroides spp., включаючи Bacteroides fragilis, B. melaninogenicus та інші анаеробні мікроорганізми черевної порожнини, малого таза, ротової порожнини, що належать до роду Bacteroides; Clostridium perfringens; Fusobacterium spp.; Mobiluncus spp.; Peptostreptococcus spp.; Veillonella spp.

Норфепім як комбінація сульбактаму та цефепіму активний проти всіх мікроорганізмів, чутливих до цефепіму. За рахунок власної активності сульбактаму та синергізму між цефепімом та сульбактамом активність Норфепіму значно перевищує активність цефепіму щодо Acinetobacter spp (Acinetobacter calcoaceticus subsp. anitratus, lwoffi; Acinetobacter baumanii), Neisseriaceae spp., анаеробів (у тому числі B. fragilis). Сульбактам потенціює активність цефепіму щодо ентеробактерій, які продукують бета-лактамази розширенного спектра (ці бета-лактамази руйнують цефалоспорин III покоління). Комбінація цефепім/сульбактам має вищу активність щодо Ps.aeruginosae, ніж цефепім. За рахунок вмісту сульбактаму Норфепім більш активний щодо Staphylococcuc spp.

Крім того, при застосуванні комбінації цефепіму та сульбактаму спостерігається синергізм дії її компонентів (у вигляді зниження мінімальних концентрацій

комбінації, що пригнічують мікроорганізми приблизно в 2-4 рази порівняно з такими концентраціями для цефепіму) проти таких мікроорганізмів: Haemophilus influenzae; Enterobacter aerogens; Escherichia coli; Proteus mirabilis; Klebsiella pneumoniae; Morganella morganii; Citrobacter freundii; Enterobacter cloacae; Citrobacter diversus.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика цефепіму: у плазмі дорослих здорових добровольців (вік 20-40 років) період напіввиведення цефепіму — близько 2 годин. У людей літнього віку (65-81 рік) період напіввиведення на 50 % більший і становить близько 3 годин.

Зв’язування з білками крові цефепіму близько 20 % і не залежить від концентрації цефепіму в крові. Виведення з сечею становить приблизно 85 % введеної дози у вигляді незміненого цефепіму, та 10-10,5 % — у вигляді метаболітів.

Фармакокінетика сульбактаму: у плазмі дорослих здорових добровольців період напіввиведення сульбактаму — близько 1 години. Біодоступність при внутрішньом’язовому та внутрішньовенному шляху введення однакова.

Зв’язування з білками крові — сульбактам 38-40 % і не залежить від концентрації сульбактаму в крові. Виведення з сечею становить приблизно 71-85 % введеної дози. Не отримано даних про наявність фармакокінетичної взаємодії між сульбактамом та цефепімом при введенні Норфепіму.

Норфепім 1500 мг				
	Внутрішньовенно, інфузія 30 хв		Внутрішньом’яз	
	Цефепім	Сульбактам	Цефепім 1000	Сул
Cmax, мкг/мл	66,9 (±4,6)	23,3	29,6 (4,4)	
AUC, г х мкг/мл	137 ±9	34,4	137 (11)	
T1/2 годин	2 (±0,3)	0,96 ± 0,2	2,2±0,42	1,
Tmax, годин	—	—	1,6 ± 0,4	1

Норфепім 3000 мг		
	Внутрішньовенно, інфузія 30 хв	
	Цефепім 2000	Сульбактам
Cmax, мкг/мл	133 (±35,5)	52,21 ± 14
AUC, г х мкг/мл	263 (±33)	67,95 ± 14
T1/2 години	2 (±0,3)	0,93 ± 0,

Проникнення у спинномозкову рідину: цефепім проникає у спинномозкову рідину після внутрішньовенного та внутрішньом’язового введення. При запаленні мозкових оболонок концентрація у спинномозковій рідині вища, ніж у здорових добровольців, і становить близько 20 % від концентрації в сироватці крові. Данні концентрації в багато разів перевищують МПК для бактеріальних збудників менінгіту.

У сечі, жовчі, перитонеальній рідині, слизовому секреті бронхів, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі також досягаються терапевтичні концентрації цефепіму та сульбактаму, які становлять 20-80 % від сироваткових концентрацій на момент забору зразка тканини/рідини для дослідження.

Метаболізм.

Цефепім метаболізується в N-метилпіролідин, який швидко перетворюється в оксид N-метилпіролідину. Середній загальний кліренс становить 120 мл/хв. Цефепім виділяється майже виключно за рахунок ниркових механізмів регуляції — головним чином шляхом гломерулярної фільтрації (середній нирковий кліренс становить 110 мл/хв). У сечі виявляється приблизно 85 % введеної дози у вигляді незміненого цефепіму, 1 % N-метилпіролідину, близько 6,8 % оксиду N-метилпіролідину та близько 2,5 % епімеру цефепіму.

Сульбактам метаболізується менш ніж 25 % від введеної дози, метаболіти виводяться із сечею.

Показання

Враховуючи широкий спектр Норфепіму (цефепіму/сульбактаму), більшість інфекцій ефективно лікується монотерапією цим препаратом.

Монотерапія.

Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до комбінації цефепім/сульбактам:

- інфекції дихальних шляхів (включаючи пневмонію, в тому числі госпітальну, спричинену полірезистентними збудниками, аспіраційну пневмонію, пневмонію при проведенні ШВЛ, бронхіт, гнійний бронхіт, емпієма легень, абсцес легень);
- інфекції черевної порожнини (включаючи перитоніт, холецистит, холангіт, інфікований панкреонекроз, панкреатогенний абсцес, профілактика інфікування панкреонекрозу);
- інфекції позачеревної клітковини (паранефрит);
- гнійно-запальні захворювання у проктології — парапроктит;

- інфекції сечовивідних шляхів (пієлонефрит, абсцес нирки, апостематозний нефрит, цистит);
- септицемія;
- бактеріальний менінгіт;
- інфекції шкіри і м’яких тканин (абсцеси, флегмони, інфіковані рани, виразки, інфіковані нориці, гангрена кінцівок; лікування гнійно-септичних ускладнень при симптомокомплексі діабетичної стопи);
- інфекції кісток і суглобів (включаючи бактеріальний артрит, остеомієліт);
- запальні захворювання малого таза, ендометрити, гонорея;
- інфекції сечостатевої системи у чоловіків — простатит, орхіт, епідидиміт;
- лікування інфікованих опіків;
- емпірична терапія фебрильної нейтропенії.

Комбінована терапія.

Широкий антимікробний спектр дії Норфепіму дозволяє проводити лікування більшості інфекцій у режимі монотерапії, але при необхідності можна проводити комбіновану терапію.

Для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників) і визначення чутливості до цефепіму слід зробити відповідні тести. Однак Норфепім можна застосовувати у монотерапії ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника, оскільки препарат має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, як аеробних так і анаеробних.

Протипоказання

Підвищена чутливість до компонентів препарату або L-аргініну, а також до інших антибіотиків цефалоспоринового класу, пеніцилінів або інших бета-лактамних антибіотиків. Не рекомендується призначення препарату особам з алергічними реакціями на антибіотики пеніцилінового ряду через можливість виникнення перехресної алергії. Дитячий вік до 1 місяця.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Можливі випадки підвищення активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримують цефалоспорини.

Норфепім концентрацією 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 5 % глюкози і 0,9 % натрію хлориду для ін’єкцій; розчин Рінгера з лактатом і 5 % розчином декстрози для ін’єкцій.

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії з іншими препаратами, розчини препарату Норфепім не вводитять в одній системі чи шприці з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі призначення препарату Норфепім із зазначеними препаратами їх варто вводити окремо.

У дослідженнях *in vitro* встановлено, що між хлорамфеніколом та цефепімом у більшості штамів ентеробактерій виявляється антагонізм.

Застосовуючи високі дози аміноглікозидів одночасно з лікарським засобом Норфепім, 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.

Вплив на результат лабораторних тестів.

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

Особливості щодо застосування

Для пацієнтів з високим ризиком тяжких інфекцій (наприклад, для пацієнтів, які перенесли трансплантацію кісткового мозку при зниженій його активності 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, цефалоспорини, пеніциліни або інші бета-лактамні антибіотики. У хворих з підвищеною чутливістю до пеніциліну потрібно враховувати можливість перехресних алергічних реакцій. Антибіотики варто призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські препарати. При виникненні алергічної реакції або реакції гіперчутливості застосування Норфепіму потрібно припинити та вжити відповідних заходів. 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 повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту. Тому важливо мати на увазі цей діагноз у випадку виникнення діареї під час лікування препаратом Норфепім. Дослідження вказують на те, що токсин, який продукується *Clostridium difficile*, є основною

причиною антибіотикоасоційованого коліту. Після підтвердження діагнозу псевдомембранозного коліту необхідно вживати терапевтичних заходів. Легкі форми коліту можуть минати після прийому препарату; помірні або тяжкі стани можуть потребувати спеціального лікування. У випадках коліту помірного і тяжкого ступенів необхідно розглянути необхідність застосування рідин і електролітів, поповнення білків і застосування антибактеріального препарату, ефективного щодо *Clostridium difficile*.

Для 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 доз цефепіму у пацієнтів з нирковою недостатністю або іншими станами, які можуть погіршувати функцію нирок, може збільшуватися експозиція антибіотика, підтримуюча доза цефепіму для таких пацієнтів 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. Інколи тяжкі реакції виникали у пацієнтів, які отримували дози, скориговані з урахуванням функції нирок. У більшості випадків симптоми нефротоксичності були оборотними і зникали після припинення застосування цефепіму та/або після гемодіалізу.

Застереження.

Малоймовірно, що призначення цефепіму при відсутності доведеної або підозрюваної бактеріальної інфекції або профілактичне застосування (окрім профілактики післяопераційних ускладнень) буде корисним, при цьому таке призначення збільшує ризик появи бактерій, несприйнятливих до цього лікарського засобу. Тривале застосування цефепіму (як і інших антибіотиків) може призвести до розвитку суперінфекції. Необхідно проводити повторну перевірку стану пацієнта. У разі розвитку суперінфекції необхідно вжити відповідних заходів. Як і у випадку з іншими антибіотиками, застосування препарату Норфепім може призводити до колонізації нечутливою мікрофлорою або змінювати нормальну мікрофлору кишечнику і провокувати надмірний ріст грибів роду Candida.

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 проходили тривалий курс антимікробної терапії. Необхідно контролювати протромбін у пацієнтів групи ризику і у разі необхідності призначити вітамін К.

У період застосування цефепіму можуть бути отримані позитивні результати прямого тесту Кумбса. При проведенні гематологічних або трансфузійних процедур при визначенні групи 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 глюкози та одночасно збільшує рівні калію у сироватці крові при застосуванні доз, які в 33 рази перевищують максимальну рекомендовану дозу цефепіму. Ефекти при більш низьких дозах на сьогодні невідомі.

При застосуванні лідокаїну як розчинника слід враховувати інформацію з безпеки лідокаїну.

При проведенні аналізу сечі на глюкозурію можливий хибнопозитивний результат. Із цієї причини визначення глюкози в сечі в період лікування препаратом слід проводити глюкозооксидазними методами.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Всебічних досліджень з відповідним контролем у вагітних жінок не проводилося. Препарат можна застосовувати під час вагітності тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Препарат у невеликій кількості виділяється у грудне молоко, тому його з обережністю призначають матерям, які годують груддю.

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

Через можливість побічних реакцій з боку нервової системи необхідно бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози

Звичайна разова доза для дорослих і дітей з масою тіла понад 40 кг становить 1,5-3 г. Вводять внутрішньовенно або внутрішньом’язово з інтервалом 12 годин.

Дозу 1,5 г вводять внутрішньовенно або внутрішньом’язово, дозу 3 г — внутрішньовенно струминно протягом 5 хв, або внутрішньовенно крапелинно у вигляді інфузії протягом 30 хв. Максимальна добова доза не має перевищувати 9 г Норфепіму (6 г цефепіму та 3 г сульбактаму).

Звичайна тривалість лікування становить 7-10 діб; тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування. При нозокоміальних інфекціях, спричинених метицилінчутливим S. Aureus, рекомендована тривалість лікування — 14 діб.

Стандартна тривалість лікування, наведена в інструкції, коригується лікарем, виходячи зі стану хворого.

Однак дозування і шлях введення варіюються залежно від чутливості мікроорганізмів-збудників, ступеня тяжкості інфекції, а також функціонального стану нирок хворого.

Рекомендації щодо дозування препарату Норфепім для дорослих наведені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Інфекції сечовивідних шляхів, легкі та середньої тяжкості	0,75-1,5 г в/в або в/м	кожні 1
Інші інфекції, легкі та середньої тяжкості	1,5 г в/в або в/м	кожні 1
Тяжкі інфекції	3,0 г в/в	кожні 1
Дуже тяжкі та загрозливі для життя інфекції (у тому числі бактеріальний менінгіт)	3,0 г в/в	кожні 8

Для профілактики можливих інфекцій при проведенні хірургічних операцій. За 60 хв до початку хірургічної операції дорослим вводиться 3 г препарату внутрішньовенно протягом 30 хв. При високому ризику анаеробної інфекції можливе додаткове введення 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчин метронідазолу не слід вводити одночасно з препаратом Норфепім. Систему для інфузій перед введенням метронідазолу необхідно промити.

Під час тривалих (понад 12 годин) хірургічних операцій через 12 годин після першої дози рекомендується повторне введення 3 г препарату Норфепім з подальшим можливим введенням метронідазолу.

Діти віком від 1 року. 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 інфекцій шкіри, пневмонії, а

також у разі емпіричного лікування фебрильної нейтропенії, становить 75 мг/кг (50 мг/кг цефепіму та 25 мг/кг сульбактаму кожні 12 годин) (хворим на фебрильну нейтропенію та бактеріальний менінгіт – кожні 8 годин). Звичайна тривалість лікування становить 7-10 днів, тяжкі інфекції можуть вимагати більш тривалого лікування.

Порушення функції нирок. У хворих із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 50 мл/хв) доза препарату Норфепім має бути скоригована. При коригуванні дози розрахунок проводиться за кількістю цефепіму, який буде введено при застосуванні препарату Норфепім.

Дослідження, проведені на хворих з різним ступенем ниркової недостатності, продемонстрували збільшення періоду напіввиведення з організму. У середньому період напіввиведення цефепіму, що входить до складу Норфепіму, у хворих з тяжкими порушеннями функції нирок, які потребують лікування діалізом, становить 13 годин при гемодіалізі і 19 годин — при перитонеальному діалізі.

Дози цефепіму, рекомендовані залежно від ступеня ниркової недостатності.

Таблиця 2.

Кліренс креатиніну	Підтримуючі дози, що рекомендуються			
	Дуже тяжкі та загрозливі для життя інфекції (у тому числі бактеріальний менінгіт)	Тяжкі інфекції	Інші інфекції, легкі та середньої тяжкості	Інфек сечовив шляхів, л середньої т
> 60	2 г кожні 8 годин	2 г кожні 12 годин	1 г кожні 12 годин	500 мг к 12 год
30-59	2 г кожні 12 годин	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 мг к 24 годи
11-29	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг к 24 годи
<10	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години	250 мг к 24 год
Гемодіаліз	1 г кожні 24 години	1 г перша доза, 500 мг наступні кожні 24 г		
Перитонеальний діаліз	2 г кожні 24 години	2 г кожні 24 години	2 г кожні 48 годин	500 мг к 24 год

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

Чоловіки:

Маса тіла (кг) ´ (140 - вік)

Кліренс креатиніну (мл/хв) = ----------;

72 ´ креатинін сироватки (мг/дл)

Жінки:

Кліренс креатиніну (мл/хв) = вищенаведене значення ´ 0,85.

Дітям із порушеннями функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями

Розрахунок показників кліренсу креатиніну у дітей:

0,55 × зріст (см)

кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 $м^2$) = ----------

сироватковий креатинін (мг/дл)

або

0,52 × зріст (см)

кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 $м^2$) = ---------- - 3,6

сироватковий креатинін (мг/дл)

Пацієнти літнього віку (старше 65 років). Для хворих старше 65 років з нормальною функцією нирок не потрібне коригування дози препарату Норфепім, незважаючи на меншу величину ниркового кліренсу порівняно з таким у молодих хворих.

Пацієнти з муковісцидозом та порушенням функції печінки. Фармакокінетика цефепіму та сульбактаму у хворих з порушеною функцією печінки або муковісцидозом суттєво не змінена. Коригування дози для таких хворих не потрібно.

Введення препарату. Норфепім можна вводити внутрішньовенно струминно або краплинно, або за допомогою глибокої внутрішньом’язової ін'єкції.

Внутрішньовенне введення. При внутрішньовенному струминному способі введення Норфепім 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 таблиці 3. Вводять внутрішньовенно, повільно, протягом 3-5 хв або через систему для внутрішньовенного введення.

Для внутрішньовенного крапелинного введення 1,5 або 3 г Норфепіму первинне розведення проводять у 10 мл стерильної води для ін'єкцій або у 0,9 % розчині натрію хлориду.

Отриманий розчин може бути введений у таких інфузійних розчинах:

- 0,9 % розчин хлориду натрію для внутрішньовенних вливань;
- 5 % або 10 % розчин глюкози для внутрішньовенних вливань;
- 0,9 % розчин хлориду натрію і 5 % розчин глюкози для внутрішньовенних вливань;
- розчин Рінгер-лактат;
- розчин Рінгер-лактат з 5 % розчином глюкози.

Вводять інфузійний розчин протягом 30 хв.

Внутрішньом'язове введення. Норфепім можна розчиняти в стерильній воді для ін'єкцій, 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % розчині декстрози для ін'єкцій, стерильній бактеріостатичній воді для ін'єкцій з парабеном або бензиловим спиртом, 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду в концентраціях, наведених у таблиці 3.

Розчини Норфепіму, що містять лідокаїн, заборонено вводити у вену.

У випадку застосування Норфепіму дітям віком до 2-х місяців як розчинник не слід використовувати стерильну бактеріостатичну воду для ін'єкцій з парабеном або бензиловим спиртом.

Таблиця 3.

Разова доза для в/в або в/м введення	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм одержаного розчину (мл)	Приблизна ко цефепіму/сул (мг/м
1,5 г/флакон в/в	10	11,4	90/4
1,5 г/флакон в/м	2,5	4	250/1
3 г/флакон в/в	10	12,3	160/8

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

Дітям з порушеннями функції нирок рекомендовано такі ж самі зміни режиму дозування, як і дорослим, оскільки фармакокінетика цефепіму та сульбактаму у дітей та дорослих має схожий характер.

Правила приготування і зберігання готових розчинів. Розчини препарату Норфепім у концентрації від 1 до 40 мг цефепіму/мл сумісні з такими розчинами

для парентерального введення: 0,9 % розчином натрію хлориду для ін’єкцій, 5 % або 10 % розчином глюкози для ін’єкцій, розчином 5 % глюкози і 0,9 % натрію хлориду для ін’єкцій, розчином Рінгера з лактатом і 5 % розчином декстрози для ін’єкцій.

Свіжоприготовлені розчини препарату для в/в і в/м ін’єкцій стабільні протягом 12 годин при кімнатній температурі (20-25 ºС) або 48 годин при зберіганні в холодильнику при температурі 2-8 ºС.

Для ідентифікації мікроорганізму-збудника (збудників) і визначення чутливості до цефепіму слід зробити відповідні мікробіологічні дослідження. Однак цефепім можна застосовувати у формі монотерапії ще до ідентифікації мікроорганізму-збудника, враховуючи широкий спектр антибактеріальної дії препарату відносно грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У хворих із ризиком змішаної аеробно/анаеробної інфекції (включаючи *Bacteroides fragilis*) до ідентифікації збудника можна розпочинати лікування цефепімом у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Діти.

Норфепім застосовують дітям віком від 1 року.

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, епілептиформні напади, нейром’язову збудливість.

Лікування. Слід припинити введення препарату, провести симптоматичну терапію. Застосування діалізу прискорить видалення препарату з організму, при цьому гемодіаліз має перевагу над перитонеальним діалізом (малоефективний). Тяжкі алергійні реакції негайного типу потребують застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

Побічні ефекти

Норфепім зазвичай добре переноситься, однак можливі такі побічні реакції:

Інфекції та інвазії: вагініт, кандидоз, кандидоз ротової порожнини, вагінальний кандидоз;

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

з боку шкіри та підшкірної тканини: свербіж, висипання, кропив’янка, еритема, синдром Стівенса - Джонсона, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз;

з боку кровотворної системи: нейтропенія, агранулоцитоз, транзиторна лейкопенія, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, еозинофілія, панцитопенія, кровотечі; *з боку шлунково-кишкового тракту:* пронос, нудота, блювання, запор, біль у животі, диспепсія, коліт (у тому числі псевдомембранозний);

з боку гепатобіліарної системи: гепатит, порушення функції печінки, холестаз, холестатична жовтяниця;

з боку серцево-судинної системи: вазодилятація, біль у грудях, тахікардія, крововилив;

з боку дихальної системи: кашель, розлади дихання, біль у горлі, задишка;

з боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, безсоння, парестезії, неспокій, судоми, міоклонія, сплутаність свідомості, епілептоформні напади, енцефалопатія (втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома);

з боку сечостатевої системи: генітальний свербіж, ниркова недостатність, токсична нефропатія, дисфункція нирок;

інше: астенія, підвищена пітливість, периферичні набряки, біль у спині;; зміна відчуття смаку, лихоманка;

реакції у місці введення препарату: зміни в місці введення, включаючи при внутрішньовенному введенні – флебіт та запалення; при внутрішньом’язовому введенні – біль та/або запалення у місці ін’єкції;

зміни в лабораторних показниках: збільшення рівня лужної фосфатази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального білірубіну, анемія, еозинофілія, збільшення протромбінового часу або парціального тромболастинового часу (ПТТ), позитивний тест Кумбса, транзиторне підвищення рівня сечовини крові; транзиторна лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз; азоту сечовини крові та/або креатиніну в сироватці, знижений рівень фосфору, гіпокальциемія (більш поширена серед пацієнтів літнього віку), підвищений рівень кальцію. Немає повідомлень щодо клінічних наслідків зміни рівня кальцію або фосфору.

Термін придатності

2 роки.